



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Facultad de Medicina



TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DE COSTES DIRECTOS, CALIDAD DE
VIDA Y ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN
PACIENTES DE 2 A 16 AÑOS CON DIABETES
MELLITUS TIPO 1 EN ANDALUCÍA**

María Álvarez Casaño

Málaga, Mayo 2020





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

**Departamento de Farmacología y
Pediatria, Facultad de Medicina.**

TESIS DOCTORAL

Doctorando: María Álvarez Casaño.

Director de la tesis: Juan Pedro López Sigüero.

Tutor: Francisco Javier Pérez Frías.

Programa de doctorado:

Biomedicina, Investigación Traslacional y Nuevas Tecnologías en Salud



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: María Álvarez Casaño



<http://orcid.org/0000-0003-0142-0763>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Vicerrectorado Estudios de Posgrado
Servicio de Posgrado y Escuela de Doctorado

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña MARÍA ÁLVAREZ CASAÑO

Estudiante del programa de doctorado BIOMEDICINA INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: "ESTUDIO DE COSTES DIRECTOS, CALIDAD DE VIDA Y ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES DE 2 A 16 AÑOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN ANDALUCÍA".

Realizada bajo la tutorización de FRANCISCO JAVIER PÉREZ FRÍAS y dirección de JUAN PEDRO LÓPEZ SIGUERO (si tuviera varios directores deberá hacer constar el nombre de todos)

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 29 de MAYO de 2020

Fdo.: MARÍA ÁLVAREZ CASAÑO

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



EFQM AENOR



Edificio Pabellón de Gobierno. Campus El Ejido.
29071
Tel.: 952 13 10 28 / 952 13 14 61 / 952 13 71 10
E-mail: doctorado@uma.es





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Departamento de Farmacología y Pediatría

Facultad de Medicina

Universidad de Málaga

El Dr. D. Juan Pedro López Siguero (FEA Pediatra Endocrinología de HMI Hospital Regional Universitario de Málaga y Profesor Asociado de la Universidad de Málaga) y el **Dr. D. Francisco Javier Pérez Frías** (FEA Pediatra de HMI Hospital Regional Universitario de Málaga y Catedrático de Pediatría de la Universidad de Málaga) certifican que el trabajo de tesis elaborado por **Dª María Álvarez Casaño**, titulado “Estudio de costes directos, calidad de vida y adherencia al tratamiento en pacientes de 2 a 16 años con Diabetes Mellitus tipo 1 en Andalucía”, ha sido realizado bajo su supervisión y dirección y, puesto que cumple todos los requisitos legales, autorizan su defensa pública y obtención del grado de doctora.

Málaga, mayo de 2020.

Dr. J.P. López Siguero

(Director)

Dr. F.J. Pérez Frías

(Tutor)



AGRADECIMIENTOS:

A Juan Pedro López Siguero, por animarme con este proyecto desde el primer día, por apoyar mi idea, transmitirme la pasión por la investigación y enseñarme a buscar siempre el rigor científico. Por ser mi mentor en el mundo de la Endocrinología Pediátrica, y por darme su confianza en este proyecto. Por su entusiasmo, generosidad y accesibilidad.

A Javier Pérez Frías, por trasmitirme su sabiduría y humildad, y enseñarme que nosotros somos los únicos que marcamos los límites a nuestras metas.

A Isabel Leiva, por su entusiasmo y su pasión en su actividad laboral, por mostrarme que siempre se puede avanzar y lograr los propósitos que nos marquemos.

A María José Martínez-Aedo, por transmitirme su experiencia y por su forma tan humilde de ejercer la docencia.

A José Manuel Jiménez Hinojosa, por enseñarme el valor de la constancia y entrega a las familias de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

A mi compañera de residencia, María Alonso, que además de enseñarme y guiarme como “resi” mayor, me ha ayudado a darle forma a este proyecto, dedicando muchas horas a recoger datos y analizar cada una de las encuestas.

Al equipo de enfermeros educadores en diabetes, en especial a Lola Bermejo, Rocío y Paco, por su esfuerzo cada mañana, por empezar de nuevo con los pacientes que se ven envueltos de un día para otro en el mundo de la diabetes.

A la unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Materno Infantil de Málaga, por acogerme durante mi último año de especialización de la residencia de Pediatría, y transmitirme la pasión por la Endocrinología.





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

A todo el servicio de pediatría del Hospital Regional Universitario de Málaga, por haberme dado la oportunidad de alcanzar mi sueño: convertirme en pediatra.

Al equipo de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, en concreto a la doctora Ana Ariza y Carmen de la Cámara, junto a la educadora de diabetes Ana de la Rosa, por acogerme durante mis cuatro meses de rotación externa, y enseñarme a sacar adelante todos los objetivos que te marques, aunque las circunstancias sean adversas.

A todos los pacientes con diabetes y a sus familias, que se han prestado para participar en este estudio y me enseñado tanto de la lucha diaria que conlleva esta enfermedad, que desde la experiencia propia sé que no es fácil de llevar en el día a día.

Y finalmente y más importante, a mi familia; a mis padres, por haberme apoyado siempre, por creer en mí desde que dije que quería ser médico a los 4 años, por estar ahí durante tantos años de estudio, en el colegio, durante la carrera, por aguantarme en la preparación del MIR, y durante los cuatro años de residencia, hasta llegar a alcanzar mi sueño. Gracias por haberme enseñado a priorizar en la vida, porque sin ellos, hoy no sería quien soy.

A mi hermana Lourdes por ser mi gemela, por estar siempre a mi lado allanándome el camino cuando más la necesitaba.

A mis amigas, especialmente a Belén, Clara y María Sevilla, por aceptarme y quererme tal como soy, con mis excentricidades y mis agobios con los estudios, y por tantas y tantas horas de estudio compartidas, en las que las risas es el único recuerdo que guardo.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

A mis abuelos, por enseñarme el valor de la familia y del esfuerzo diario. Especialmente a mi abuela, la mami, que, aunque ahora me cuida desde el cielo, siempre nos ha unido una conexión especial y me ha apoyado en mi sueño de ser médico desde pequeña.

Y finalmente, a mi marido Eduardo, por su apoyo incondicional, por sus sacrificios y por ser mi ayuda siempre, especialmente en las situaciones difíciles. Por aceptar mi mundo, a pesar de no ser sanitario, por acompañarme durante largas horas de estudio, pero, sobre todo, por ayudarme a aprender a disfrutar de las pequeñas cosas de la vida. Gracias por ser mi compañero de vida, y por hacer realidad juntos el sueño de formar una familia, pues nuestro primer hijo ya viene en camino y no hay nada que me pueda hacer sentir más feliz y realizada.

A Dios y a la Virgen María, por ser la razón de mi existencia, y porque estoy convencida de que todo lo que vivo y lo que hago, está guiado por ellos.



ÍNDICE:

1. INTRODUCCION	13
1.1. Patogenia de la Diabetes Mellitus	14
1.2. Clasificación de la Diabetes Mellitus.....	15
1.3. Diagnóstico de la Diabetes Mellitus.....	22
1.4. Factores de Riesgo asociados a la Diabetes Mellitus.....	27
1.4.1. Factores genéticos	
1.4.2. Factores ambientales	
1.5. Epidemiología de la Diabetes Mellitus tipo 1.....	31
1.6. Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 1.....	36
1.6.1. Importancia del autocontrol de la Diabetes Mellitus tipo 1	
1.7. Hipoglucemias en la Diabetes Mellitus tipo 1.....	38
1.8. Manejo de la Diabetes Mellitus tipo 1 en Adolescentes.....	40
1.9. Nuevas Tecnologías en el Manejo de la Diabetes Mellitus tipo 1.....	41
1.9.1. Monitorización Continua de la Glucosa Intersticial (CGM)	
1.9.2. Infusor Continuo Subcutáneo de Insulina (ICSI) como modalidad de tratamiento	
1.10. Costes asociados a la Diabetes Mellitus Tipo 1	45
1.11. Adherencia al Tratamiento en la Diabetes Mellitus Tipo 1.....	47
1.12. Calidad de vida en Enfermedades Crónicas.....	48
1.12.1. Definición del concepto de Calidad de Vida	



1.12.2. Calidad de Vida en Diabetes Mellitus tipo 1

2. OBJETIVOS.....	52
3. METODOLOGÍA.....	54
3.1. Diseño del estudio.....	55
3.2. Cuestionarios.....	56
3.2.1. Cuestionario PEDSQL	
3.2.2. Cuestionario SCR-I	
3.3. Análisis de costes.....	58
3.4. Análisis de sensibilidad.....	59
4. EXPOSICIÓN DE LOS RESULTADOS.....	61
4.1. Características de la población.....	62
4.2. Análisis de costes.....	63
4.3. Análisis de Adherencia al Tratamiento.....	65
4.4. Análisis de Calidad de Vida.....	66
5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	68
5.1. Discusión de los costes de la DM1.....	69
5.2. Discusión de la Adherencia y Calidad de Vida.....	71
5.3. Limitaciones.....	75
6. CONCLUSIONES.....	76
7. BIBLIOGRAFÍA.....	78
8. TABLAS.....	115
8.1. Tabla 1: Características de la población estudiada.....	116





8.2.	Tabla 2: Coste medio por paciente/año en 2018.....	118
8.3.	Tabla 3: Coste medio por paciente/año en 2018 según la HbA _{1c}	119
8.4.	Tabla 4: Comparativa uso de ISCI.....	120
8.5.	Tabla 5: Comparativa coste medio por paciente/año en 2018 en función de ISCI.....	121
8.6.	Tabla 6: Resultados de las escalas SCI-R y PEDSQL total y por apartados	122
8.7.	Tabla 7: Resultados del modelo de regresión con la selección de variables (método stepwise) para SCI-R por grupos y por total.....	123
8.8.	Tabla 8: Resultados del modelo de regresión con la selección de variables (método stepwise) para PEDSQL por grupos y por total.....	125
9.	ANEXOS.....	127
9.1.	Anexo 1: Consentimiento Informado.....	128
9.2.	Anexo 2: Cuestionario de costes.....	135
9.3.	Anexo 3: Cuestionario PedsQL.....	139
9.4.	Anexo 4: Cuestionario SCI-R.....	142
10.	RESUMEN.....	144
11.	ABREVIATURAS.....	148



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Tanto el/la doctorando/a, como el director de la tesis, declaran no tener ningún conflicto, ni interés derivado con terceros como consecuencia del desarrollo de este estudio. Esta tesis doctoral no ha contado con financiación económica.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

1.INTRODUCCIÓN



1. Introducción

La diabetes mellitus (DM1) es una enfermedad caracterizada por la hiperglucemia resultante del defecto en la secreción y/o acción de la insulina. Dicha hiperglucemia crónica lleva al desarrollo de complicaciones a largo plazo, disfunción y fallo de varios órganos, especialmente a nivel ocular, renal, neurológico y circulatorio¹.

1.1. Patogenia de la Diabetes Mellitus:

En la patogenia de la diabetes están implicados distintos mecanismos; como es la destrucción autoinmune de los islotes pancreáticos de las células beta con la consecuente insulinopenia total, hasta una resistencia prácticamente total a la acción de la insulina en los tejidos periféricos, sin saber a ciencia cierta si se combinan estas causas en los mismos pacientes^{2,3,4}. Como resultado, existe una hiperglucemia crónica que va afectando a los tejidos periféricos, provocando los síntomas de la diabetes; poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso, y en algunos casos puede desencadenar una cetoacidosis diabética (CAD)⁵. A largo plazo, la hiperglucemia crónica provoca complicaciones en distintos órganos; a nivel ocular, causando una retinopatía, a nivel renal, desencadenando insuficiencia renal crónica, a nivel nervioso, dando lugar a neuropatía periférica tanto autonómica como periférica, altera el metabolismo lipídico y provoca un daño en los vasos sanguíneos, que da lugar a enfermedad arterioesclerótica, con riesgo de infartos, hipertensión y tromboembolismos^{6,7}.



La diabetes se divide clásicamente en insulín dependiente o tipo 1, o no insulín dependiente o tipo 2, sin embargo, la clasificación es mucho más compleja, como veremos a continuación. Aunque las dificultades para distinguir el tipo de diabetes pueden ocurrir al inicio, el diagnóstico se vuelve más obvio con el tiempo ^{8,9,10}.

1.2. Clasificación de la Diabetes Mellitus:

La clasificación de la diabetes según la American Diabetes Association (ADA) distingue los siguientes tipos¹:

✓ **Diabetes tipo 1 (DM1):**

- **Inmunomediada:** clásicamente conocida como insulín dependiente o diabetes de inicio juvenil. Representa el 5-10% de la diabetes. En ella se produce una destrucción autoinmune de las células β del páncreas, que conduce a una deficiencia absoluta de insulina^{11,12,13}. La presencia de dos o más anticuerpos en sangre es un predictor casi seguro de este tipo de diabetes. Los anticuerpos que se pueden determinar son; autoanticuerpos de células de los islotes (ICA), autoanticuerpos contra la insulina (IAA), autoanticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (GADA) y autoanticuerpos contra las tirosinas fosfatasas (IA-2)¹⁴. En estos pacientes también encontraremos una determinación de péptido C en sangre muy baja, dada la ausencia de insulina. Existe una importante implicación genética, dado que la presencia de genes DQA y DQB, determinan un HLA concreto susceptible o



protector ¹⁵. Además de la predisposición genética, no debemos olvidar los factores ambientales, aunque todavía están mal definidos.

La forma de debut más habitual en la infancia, suele ser como cetoacidosis o como hiperglucemia grave de rápida instauración. En los adultos, suele ser de formas más progresiva, dado que mantienen suficiente función de las células β para prevenir la CAD durante años ¹⁶.

- **Idiopática:** es una entidad muy poco frecuente. Se conoce así porque presentan una inmunidad negativa, combinada con insulinopenia, por lo que requieren insulina en su tratamiento desde una etapa precoz de la enfermedad.

- ✓ **Diabetes tipo 2 (DM2):** anteriormente llamada no insulino dependiente o del adulto. Es la forma más frecuente de diabetes a nivel mundial. Representa el 90-95% de la diabetes ¹⁷. No existe una base inmunológica, sino que la patogenia se relaciona con una resistencia a la insulina, disminución en su secreción y falta de acción a nivel periférico. Suele existir una fuerte predisposición genética. Son personas con obesidad, lo cual conlleva un cierto grado de resistencia a la insulina. La hiperglucemia se va instaurando de forma progresiva, sin provocar síntomas, lo cual retrasa el diagnóstico durante años. No suelen debutar con cetoacidosis, lo que hace más frecuente que den lugar a complicaciones a largo plazo. Hasta hace unos años, era una enfermedad eminentemente del adulto, sin embargo, dado el aumento de la prevalencia de la obesidad infantil a nivel mundial, se ha producido un aumento del diagnóstico de dicha enfermedad tanto en niños como en



adolescentes¹⁸. No siempre requieren insulinoterapia para su supervivencia, aunque el tratamiento ha de combinar medidas dietéticas, además de tratamiento farmacológico.

✓ **Diabetes mellitus gestacional (DMG):**

Se trata de aquella diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo que no era claramente una diabetes evidente antes de la gestación. La definición se aplica independientemente del tratamiento que requiera; insulina o únicamente modificación de la dieta y de si la afección persiste después del embarazo. Esta resistencia a la tolerancia a la glucosa es más frecuente en el tercer trimestre ^{19,20}.

✓ **Diabetes monogénica:**

Incluye a la diabetes neonatal y la diabetes MODY (conocida como diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes). Se trata de una diabetes en la que existe un defecto genético en la célula beta por lo que se produce una secreción de insulina inadecuada. Representan una pequeña fracción de pacientes con diabetes (<5%).

- **Diabetes neonatal:** Es aquella que aparece antes de los 6 meses de vida, normalmente en el primer mes de vida y en el 85% de los casos existe una mutación genética subyacente. Puede ser transitoria (50-60%) o permanente²¹. La diabetes transitoria se debe con mayor frecuencia a la sobreexpresión de genes en el cromosoma 6q24, es recurrente en



aproximadamente la mitad de los casos y suelen requerir insulina a dosis bajas para su manejo. Mientras que la permanente se debe más comúnmente a mutaciones autosómicas dominantes y suelen ser más heterogéneas. Las dos mutaciones más frecuentes son; la mutación en el gen *KCNJ11* es la causa de más de la mitad de los casos de diabetes neonatal permanente. Este gen codifica la subunidad Kir6.2 del canal de K_{ATP} de las células β . La mutación se produce en el gen *ABCC8*, que codifica el receptor de sulfonilureas (SUR1), otra de las subunidades del canal K_{ATP} . Los pacientes con diabetes neonatal relacionada con el canal de K_{ATP} son sensibles al tratamiento con sulfonilureas orales en dosis altas en lugar de insulina²². La segunda causa de diabetes permanente se debe a las mutaciones del gen de la insulina (INS), que conducen a la producción de una molécula de proinsulina anómala y requieren insulino terapia para su manejo. En estos casos es fundamental realizar un adecuado consejo genético. Por ello, todos los niños diagnosticados de diabetes en los primeros 6 meses de vida deben someterse a pruebas genéticas inmediatas para la diabetes neonatal.

- **Diabetes MODY:** La diabetes tipo MODY se caracteriza por la aparición de hiperglucemia a una edad temprana (antes de los 25 años). En ella existe una secreción alterada de la insulina. Se hereda en un patrón autosómico dominante²³. Hasta la fecha, se conocen anomalías en al menos 13 genes. Los más comunes son GCK-MODY (MODY2), HNF1A-MODY (MODY3) y





HNF4A-MODY (MODY1). La diabetes MODY 2 destaca por presentar hiperglucemia leve en ayunas, y no requieren tratamiento con insulino terapia ni medicación para su manejo²⁴. Los pacientes con MODY 1 o 3, responden bien a dosis bajas de sulfonilureas.

Cada una de las enfermedades presenta una alteración en un cromosoma concreto:

- Cromosoma 12, HNF-1 α (MODY3)
- Cromosoma 7, glucoquinasa (MODY2)
- Cromosoma 20, HNF-4 α (MODY1)
- Cromosoma 13, factor promotor de insulina-1 (IPF-1; MODY4)
- Cromosoma 17, HNF-1 β (MODY5)
- Cromosoma 2, NeuroD1 (MODY6)
- ADN mitocondrial.

Se debe sospechar en los casos de diabetes que no cumplen las características típicas de diabetes tipo 1 o tipo 2 (autoanticuerpos asociados a la diabetes negativos, no presentan obesidad ni otras características metabólicas, y la mayoría de ellos tienen antecedentes familiares de diabetes)²⁵. Se diagnostican mediante la realización de pruebas genéticas. Con mucha asiduidad, estos pacientes son erróneamente diagnosticados de diabetes tipo 1 o tipo 2, lo que lleva a regímenes de tratamiento inadecuados y retraso en el diagnóstico de otros miembros de la familia. Es fundamental el asesoramiento genético²⁶.

✓ **Defectos genéticos en la acción de la insulina:**

Son formas mucho menos frecuentes de la diabetes. En estos casos, la producción de insulina es la correcta, pero el defecto se halla en la acción de la misma a nivel periférico. El leprechaunismo y el síndrome de Rabson-Mendenhall son dos síndromes pediátricos que tienen mutaciones en el gen del receptor de la insulina. El primero tiene rasgos faciales característicos y generalmente es mortal en la infancia, mientras que el segundo está asociado con anomalías en los dientes y uñas e hiperplasia de la glándula pineal²⁷.

✓ **Enfermedades del páncreas exocrino:**

Cualquier enfermedad que provoque un daño a nivel del páncreas exocrino, puede asociar un déficit en la producción de insulina. Existen diferentes ejemplos como puede ser la fibrosis quística, procesos tumorales, infecciones, traumatismos o extirpación del mismo. Una característica distintiva es que todas ellas asocian una insuficiencia pancreática exocrina.

La diabetes relacionada con la fibrosis quística, se trata de la comorbilidad más común en personas con fibrosis quística, que ocurre en aproximadamente el 20% de los adolescentes y el 40-50% de los adultos. Se asocia con un peor estado nutricional, enfermedad pulmonar más grave y una mayor mortalidad. Se recomienda un cribado anual de diabetes con una prueba oral de tolerancia a la glucosa a partir de los 10 años. La hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) no se recomienda como prueba de detección. En cuanto al tratamiento, no está claro el



momento más adecuado para iniciar el tratamiento, aunque a medida que avance la enfermedad, necesitarán insulinoterapia para su manejo²⁸.

✓ **Endocrinopatías:**

En el organismo existen multitud de hormonas contrainsulares; hormona del crecimiento, cortisol, glucagón, epinefrina. Las enfermedades que cursen con aumento de las mismas, desencadenarán una hiperglucemia secundaria. Algunas de ellas son la acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma o feocromocitoma. En estos casos la diabetes es transitoria, y tras la resolución de la causa que lo originó, suele desaparecer²⁹.

✓ **Diabetes inducida por fármacos:**

Existen una serie de fármacos, que posiblemente no causen diabetes por sí solos, pero pueden precipitar la diabetes en personas con resistencia a la insulina. Los ejemplos incluyen ácido nicotínico, hormonas tiroideas, glucocorticoides, tiazidas, o diazóxido entre otros³⁰. También se ha informado que los pacientes que reciben tratamiento con interferón α pueden desarrollar diabetes asociada con anticuerpos de células de islotes³¹.

✓ **Infecciones:**

Ciertos virus se han asociado con la destrucción de las células β pancreáticas. La diabetes ocurre en pacientes con rubéola congénita, el citomegalovirus, el adenovirus y enterovirus, entre otros, se han implicado en la inducción de la enfermedad^{32,33,34,35}.

✓ **Síndromes genéticos asociados con diabetes:**

Muchos síndromes genéticos tienen una mayor incidencia de diabetes mellitus, como son el síndrome de Down, el síndrome de Klinefelter o el síndrome de Turner. El síndrome de Wolfram es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por diabetes por insulinopenia y ausencia de células β , además de asociar diabetes insípida, hipogonadismo, atrofia óptica y sordera neural³⁶.

1.3. Diagnóstico de la Diabetes Mellitus:

Teniendo en cuenta lo comentado anteriormente, el diagnóstico de **diabetes mellitus** se basa en los siguientes criterios de glucosa en plasma¹:

1. Glucosa en ayunas ≥ 126 mg / dl. El ayuno se define como la ausencia de ingesta calórica durante al menos 8 h.
2. Síntomas de hiperglucemia y una glucosa en plasma casual ≥ 200 mg / dl.
3. Glucosa a las 2 h de una sobrecarga oral de glucosa (SOG) con 75 gr de glucosa ≥ 200 mg / dl.



4. Hemoglobina A1c (HbA_{1c}) $>6,5\%$, utilizando un método certificado por el NGSP y estandarizado para el ensayo de Control de Diabetes y Ensayos de Complicaciones (DCCT)³⁷.

Cuando se usa la HbA_{1c} para diagnosticar diabetes^{38,39}, es importante conocer que se trata de una medida indirecta de los niveles promedio de glucosa en sangre y tener en cuenta otros factores que pueden afectar la glucosilación de la hemoglobina independientemente de la glucemia, como la hemodiálisis, el embarazo, el tratamiento del VIH^{40,41}, edad, raza o etnia, antecedentes genéticos y anemia o hemoglobinopatías.

A no ser que el diagnóstico clínico sea claro (paciente sintomático y una glucosa en plasma aleatoria ≥ 200 mg / dL, supuesto 2), los demás supuestos, requieren dos resultados de prueba anormales de la misma muestra⁴² o en dos muestras de pruebas separadas.

Las recomendaciones actuales para el diagnóstico de la **diabetes gestacional (DMG)** son:

- Prueba de diabetes mellitus gestacional a las 24–28 semanas de gestación en mujeres que previamente no tenían diabetes.
- Prueba de prediabetes y diabetes no diagnosticadas en la primera visita prenatal en aquellas personas con factores de riesgo, dado el aumento de obesidad y diabetes tipo 2 en mujeres en edad fértil no diagnosticada.



Existen dos estrategias para el diagnóstico de la DMG^{43,44}, la estrategia de un paso o de dos pasos:

- Estrategia de un paso: propuesta por la Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo (IADPSG): Se basa en una prueba de tolerancia oral con 75 gr de glucosa en ayunas, se realiza entre las semanas 24-28 de gestación, y se determina la glucemia en el momento inicial, a las 1 y 2 horas. El diagnóstico se basa en los siguientes criterios: Glucosa en ayunas ≥ 92 mg /dL, 1 h ≥ 180 mg /dL, 2 h ≥ 153 mg /dL.
- La estrategia de "dos pasos": igualmente se recomienda a las 24–28 semanas de gestación, aunque se ha limitado actualmente únicamente para aquellos que dan positivo, basado en el trabajo de interpretación de Carpenter y Coustan de los criterios más antiguos de O'Sullivan⁴⁵. Se basa en administrar 50 gr de glucosa sin estar en ayunas, con medición de glucosa en plasma a 1 h. Si el nivel de glucosa a las 1 h es ≥ 140 mg / dl se realizará una prueba de tolerancia oral con 100 g de glucosa en ayunas. Se determinará en ayunas, a las 1,2, y 3 horas de la prueba. El diagnóstico de DMG se realiza cuando existen al menos dos valores alterados: Ayuno: 95 mg / dL, 1 h: 180 mg /dL, 2 h: 155 mg/dL, 3 h: 140 mg/dl.

Existen dos entidades clínicas de mayor riesgo de diabetes, que, si bien no podemos catalogarlas como diabetes, se incluyen en una situación de “**prediabetes**”; la alteración de la glucosa en ayunas o glucosa basal alterada (GBA) y la intolerancia a la glucosa (ITG)⁴⁶.



Son un grupo intermedio de sujetos cuyos niveles de glucosa, aunque no cumplen los criterios para la diabetes, son demasiado altos para considerarse normales. Presentan niveles de glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dl, pero < 126 mg/dl o valores tras 2 h de la prueba de tolerancia a la glucosa oral (SOG) ≥ 140 mg / dl, pero < 200 mg / dl. Por lo tanto, los valores diagnósticos son:

- Glucosa en ayunas < 100 mg / dl = glucosa en ayunas normal;
- Glucosa en ayunas $100-125$ mg / dl = GBA (alteración de la glucosa en ayunas o glucosa basal alterada);
- Glucosa en ayunas ≥ 126 mg / dl = diagnóstico provisional de diabetes (el diagnóstico debe confirmarse).

Tras la realización de una prueba de tolerancia a la glucosa (SOG) con 75 gr de glucosa son las siguientes:

- Glucosa a las 2 h < 140 mg / dl = tolerancia normal a la glucosa;
- Glucosa a las 2 h $140-199$ mg / dl = ITG (intolerancia a la glucosa);
- Glucosa a las 2 h ≥ 200 mg / dl = diagnóstico provisional de diabetes (el diagnóstico debe confirmarse).

Se ha discutido mucho sobre si la presenta de una HbA_{1c} elevada sin llegar al límite del valor diagnóstico de diabetes, también puede orientarnos ante un paciente con “prediabetes”. Por lo que el rango de HbA_{1c} de 5.7 a 6.4% identificaría a pacientes con alto riesgo de diabetes futura, aplicándoles el término de prediabetes⁴⁷.



Los pacientes con síndrome metabólico (incluyendo obesidad, dislipidemia e hipertensión) tienen un mayor riesgo de sufrir estas entidades conocidas como "prediabetes", lo que indica el riesgo relativamente alto de desarrollar diabetes. Igualmente, en el caso de pacientes jóvenes (después del inicio de la pubertad o >10 años) con sobrepeso (\geq percentil 85) u obesidad (\geq percentil 95) y que asocian uno o más de los siguientes factores de riesgo, está indicada la realización de las pruebas diagnósticas:

- Antecedentes maternos de diabetes o diabetes gestacional durante la gestación del niño.
- Antecedentes familiares de diabetes tipo 2 en un familiar de primer o segundo grado.
- Raza o etnia (nativo americano, afroamericano, latino, asiático-americano, isleño del Pacífico)
- Signos de resistencia a la insulina (acantosis nigricans, hipertensión, dislipidemia, síndrome de ovario poliquístico o con peso al nacer pequeño para la edad gestacional)

A partir de este momento, y tras hacer esta introducción general, nos centraremos en el caso concreto de la Diabetes Mellitus tipo 1, dado que es el objeto de estudio de nuestro trabajo, y en la población pediátrica fundamentalmente.



1.4. Factores de riesgo asociados a la Diabetes Mellitus

Tipo 1:

Son múltiples los estudios que tratan de esclarecer las causas desencadenantes de dicha enfermedad, con resultados poco concluyentes.

1.4.1. Factores genéticos:

Se conocen una serie de factores de susceptibilidad genéticos relacionados con la región HLA (antígeno leucocitario humano) de clase II (DR, DQ y DP) del complejo mayor de histocompatibilidad que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6.

Los alelos que se asocian con mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 1A (autoinmune) son: DQ β 1*0302 (ligado a DR4) y DQ β *0201 (ligado a DR3)^{48,49}. Sin embargo, este factor genético no es por sí mismo causante de la enfermedad, dado que aunque aproximadamente el 70% de los casos con DM1 presentan alelos de alto riesgo del HLA, sólo el 3-7% de los niños con dichos alelos desarrollan DM1⁵⁰, lo que sugiere un componente no genético significativo. El riesgo de diabetes en familiares de casos afectos es mayor a la población general.

Por otro lado, también se han descrito haplotipos de protección frente a la DM1 como DQA1*0102-DQB1*0602- DRB1*1501. La protección de este haplotipo parece ser otorgada específicamente por el alelo DQB1*0602, que se encuentra aproximadamente en el 20% de la población europea, pero que tan sólo está presente en menos del 1% en pacientes con DM1. Por otra parte, es manifiesta la agregación familiar que existe en esta



enfermedad, que se demuestra al comparar el riesgo de recurrencia de la enfermedad en hermanos de casos índice que son HLA idénticos (15%), haplo idénticos (comparten un haplotipo HLA de los dos posibles; 5%), y hermanos HLA discordantes (1%)⁵¹.

Sin embargo, hay que recalcar que en los últimos estudios se ha mostrado que la mayoría de individuos con diagnóstico de DM1 tienen un HLA de riesgo moderado (DR3/3 y DR4/4), sin aumentar el número de individuos con HLA de alto riesgo (DR3/4), siendo el 90% de los nuevos casos esporádicos y sin evidencia de un componente familiar^{52,53,54,55}.

1.4.2. Factores ambientales:

Por todo ello, podemos decir que la DM1 es una enfermedad autoinmune de una alta complejidad genética, en la que, no solo influye la genética, sino que la susceptibilidad a factores ambientales parece jugar un papel importante.

Son numerosos los factores ambientales que se han relacionado con el desarrollo de dicha enfermedad, como son el parto por cesárea, la deficiencia de vitamina D, la exposición temprana a proteínas de la leche de vaca, el incremento en la incidencia de obesidad infantil... mientras que la leche materna se ha postulado como factor protector.

A continuación, nombraremos los factores más defendidos:

- Factores dietéticos: corta duración de la lactancia materna^{56,57}, introducción temprana de la leche de vaca ^{58,59,60,61} o del gluten ^{62,63,64} aunque es un tema muy discutido a día de hoy con defensores y detractores.
- Obesidad y crecimiento acelerado: la obesidad se asocia a una edad de aparición más temprana de la DM1 en la que se produce una progresión más rápida de la destrucción ya que las células β están lesionadas por el estrés metabólico al cual están sometidas ^{66,67,68,69,70,71,72}.
- Estación de nacimiento⁷³. Puede estar relacionado con la exposición al sol, la temperatura y la producción de vitamina D ^{74,75,76} la cual tiene una relación aún no confirmada con la patogenia de la DM1.
- Toxinas: se ha asociado a elevadas concentraciones de nitratos, nitritos y nitrosaminas tanto en alimentos como en el agua ^{77,78,79}.
- Estrés ^{80,81,82}.
- Infecciones por virus: la “teoría de la Higiene” fue planteada por Strachan⁸³, en la que concluye que la industrialización ha modificado nuestros hábitos de vida, disminuyendo la tasa de infecciones. Posteriormente, Bach⁸⁴ propuso que las infecciones pueden modular la respuesta inmune asociada a alergia y desórdenes autoinmunes. Se habla que en la DM1 existe una relación inversa entre el número de infecciones en la infancia temprana y la aparición de la enfermedad, mientras que las infecciones tardías actúan como disparadores en sujetos susceptibles⁸⁵.



Son numerosos los agentes que se han estudiado como causales; enterovirus ^{86,87}, virus de Epstein-Barr ⁸⁸, rotavirus ⁸⁹, o infecciones respiratorias en los primeros seis meses de vida ⁹⁰.

- Parto por cesárea: Según un metaanálisis publicado en 2008, existe un 20% de riesgo de padecer DM1 en aquellos niños nacidos por cesárea, lo cual no se explica por otros factores de confusión, y se postula que esto pueda relacionarse con la exposición bacteriana temprana en la vida neonatal^{91,92}.

La mayoría de los estudios que se han realizado para identificar estos factores de riesgo han hallado conclusiones controvertidas. Por ello, la etiopatogenia de esta enfermedad a día de hoy sigue siendo un motivo de controversia.

La figura 1 expone el curso natural de la enfermedad, teniendo en cuenta la predisposición genética existente, los eventos desencadenantes que conllevan al desarrollo de la autoinmunidad, y al debut de la enfermedad.

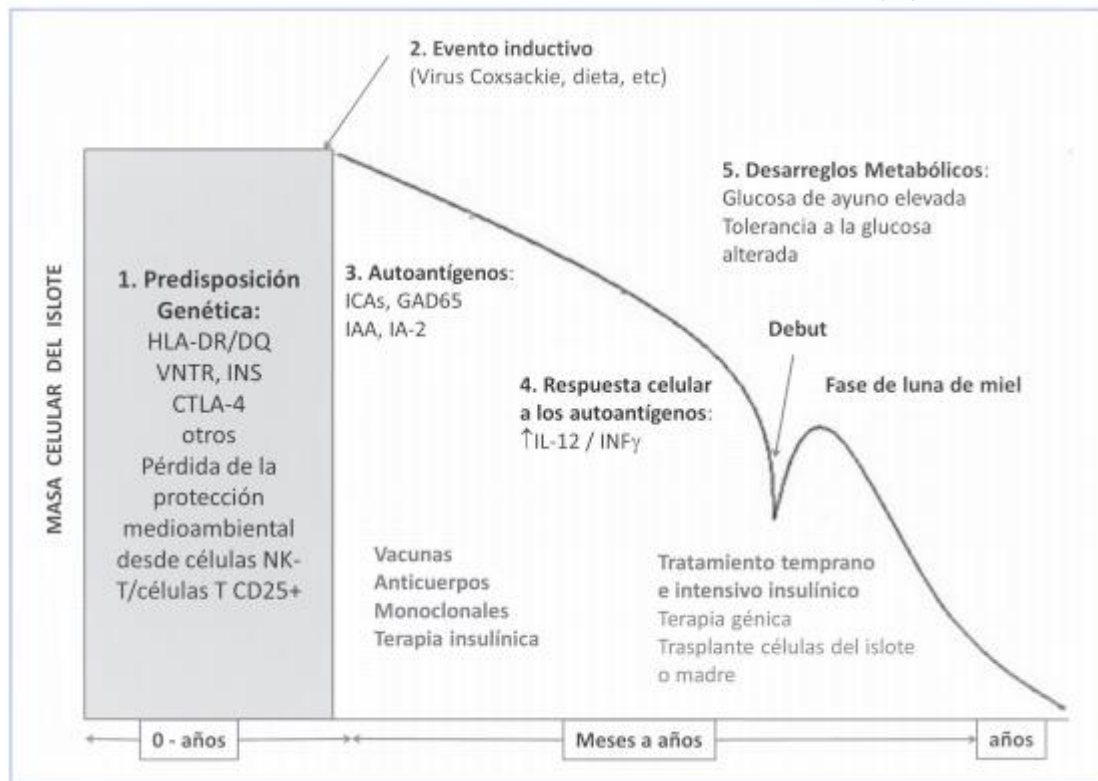


Figura 1. Curso natural de la Diabetes Mellitus tipo 1, etapas y declinación funcional de la célula beta pancreática⁵¹.

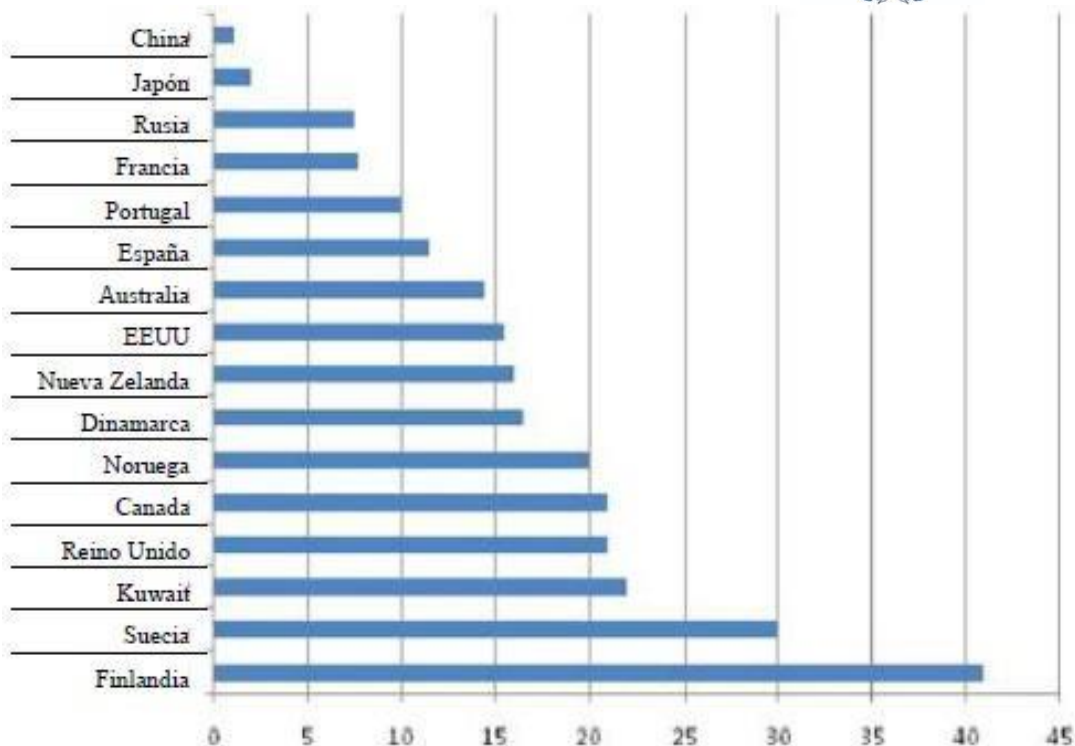
1.5. Epidemiología de la Diabetes Mellitus tipo 1:

La diabetes mellitus tipo 1 es una de las enfermedades pediátricas más frecuentes en las dos primeras décadas de la vida. La prevalencia a nivel mundial de DM1 se encuentra entre el 0,8 y 4,6/1.000 habitantes, situándose en 1-1,5/1.000 en la mayoría de los casos. Los primeros estudios epidemiológicos sobre esta enfermedad en la infancia datan del año 1972, en los que se observó una gran variabilidad geográfica en la distribución mundial de la enfermedad ⁹³.



En 1990, la Organización Mundial de la Salud (OMS), puso en marcha el proyecto DIAMOND⁹⁴ donde se recogieron datos de niños hasta 14 años, con el objetivo de calcular la incidencia. En el 2006 comunicaron sus resultados, con una participación de 112 centros de 57 países durante el periodo de 1990-1999, con datos de 43.013 pacientes. Se clasificaron las áreas geográficas en cinco grupos según su incidencia (incidencia muy baja: <1 por cada/ 10^5 habitantes-año ($c/10^5h-a$); incidencia baja: $1-4,99$ $c/10^5h-a$; incidencia intermedia: $5-9,99$ $c/10^5h-a$; incidencia alta: $10-19,99$ $c/10^5h-a$; incidencia muy alta: ≥ 20 $c/10^5h-a$). Los resultados demostraron una gran variabilidad geográfica en la incidencia de la enfermedad, desde $0,1/10^5$ habitantes-año en algunas regiones de China y Venezuela hasta $57,6/10^5$ habitantes-año en Finlandia. Las tasas de incidencia más altas se encontraron en Europa y EEUU ⁹⁴.

Figura 2. Incidencia estandarizada de DM1 por edad en niños menores de 14 años por 100.000/año (The Diamond Project Group 2006)



Se ha visto una clara variabilidad según la raza, los individuos blancos no hispanos son el grupo de mayor incidencia de DM1, seguidos de los de raza negra, los blancos hispanos y, finalmente, los asiáticos. En relación con el clima, en los meses fríos se detecta la mayor incidencia de DM1.

Según los estudios del grupo EURODIAB⁹⁵, iniciados a nivel europeo en 1988, la incidencia en Europa ha ido aumentando en las últimas décadas, con un incremento anual promedio de alrededor del 3,5%. Este incremento ha sido mayor en los países de baja incidencia (Europa oriental) y menor en los países de muy alta incidencia (Suecia, Finlandia, Noruega) y España. La incidencia descrita mostró una gran variabilidad, de 3,2/10⁵ habitantes-año en la Antigua República Yugoslava de Macedonia a 40,2 casos//10⁵



habitantes-año en Finlandia. Igualmente, también señalan una tasa de incidencia mayor en el norte y noroeste de Europa y más bajas en el centro, sur y este de Europa, a excepción de Cerdeña ($36,6 \text{ c}/10^5\text{h-a}$).

Dichas variaciones pueden deberse a la susceptibilidad genética a la diabetes, o por la exposición a distintos factores de riesgo ambientales. Como ya hablamos anteriormente, en la etiopatogenia de la enfermedad se encuentra una base genética asociada al HLA clase II *DR4* y *DR3*, y distintos factores ambientales entre los que se han analizado la influencia del nivel socioeconómico (mayor incidencia a mayor nivel), la asociación con los virus (especialmente enterovirus), elementos de la dieta (albúmina de la leche de vaca, vitamina D, lactancia materna, gluten del trigo), la microbiota intestinal, y factores maternos durante el embarazo, sin haber obtenido resultados concluyentes sobre la etiopatogenia de la DM1.

A nivel nacional, la participación de España en los estudios epidemiológicos europeos de DM1 ha sido muy escasa, tan solo participamos en dos; en el estudio SWEET y en el estudio Hvidoere.

El grupo SWEET⁹⁶, acrónimo de Better control in Pediatric and Adolescent diabeteS: Working to crEate CEnTers of Reference, liderado por la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), se creó con el fin de desarrollar sistemas de control de calidad y organización en la asistencia a la diabetes del niño y adolescente. Inicialmente participaron 13 países europeos, aunque a día de hoy, recogen información de 48 centros, no todos ellos europeos, con participación de África, Norte América, Sudamérica y Asia.



El grupo Hvidoere^{97,98} incluyó 26 hospitales (un centro español) de 23 países y estudió diversas variables que pudieran explicar las diferencias en el control metabólico en niños y adolescentes, tanto en la dieta, como en el ejercicio, sin encontrar ninguna significación^{97,98,99}.

El primer estudio epidemiológico de DM1 realizado en España, fue llevado a cabo por Serrano-Ríos en la Comunidad de Madrid, entre el 1985 y 1988¹⁰⁰. Posteriormente Goday¹⁰¹ creó el Registro de Diabetes Mellitus de Cataluña entre 1987 y 1990. En 1996 el Grupo de Trabajo de Epidemiología de la Sociedad Española de Diabetes, publicó las recomendaciones para la realización de estudios de incidencia de DM1 en España mediante registros estandarizados. Desde entonces se han realizado múltiples estudios epidemiológicos regionales, en los que se demuestra una amplia variabilidad geográfica con un rango que va desde 11,5 c/10⁵h-a en el Principado de Asturias hasta 27,6 c/10⁵h-a en Castilla-La Mancha, sin cumplirse el gradiente “norte-sur” de incidencia descrito previamente en Europa. De estos estudios se puede estimar una incidencia media anual para la población española de 17,69 c/10⁵h-a¹⁰².

A nivel de Andalucía, los primeros estudios epidemiológicos de tipo prospectivo realizado en Andalucía, concretamente en Málaga, fueron publicados por el doctor López Sigüero, recogiendo datos del periodo comprendido entre 1982-2000. En 1997¹⁰³ se publicaron los datos del periodo 1982-1993, donde la incidencia anual promedio fue de 14,3 c/10⁵h-a. En 2002¹⁰⁴ se publicó la incidencia media durante todo el período, que fue de 16,3 c/10⁵h-a; observándose un aumento de la incidencia durante los últimos 5 años, hasta 20,8 c/10⁵h-a.





Los registros de toda la comunidad autónoma corresponden al periodo 2000-2009, describiendo una incidencia de DM1 en menores de 14 años de 20,76/10⁵ habitantes/año (0-4 años: 14,34 c/10⁵h-a; 5-9 años: 23,46 c/10⁵h-a; 10-14 años: 25,15 c/10⁵h-a) ¹⁰⁵. El estudio más actualizado se publicó en el 2018 por el doctor López Sigüero ⁹⁹, donde se incluyeron 29 hospitales andaluces que daban una cobertura estimada a 2.547 pacientes. Según los datos del 2013 en niños menores de 14 años, la incidencia mínima fue de 23,5/100.000 y la prevalencia mínima fue de 1,7/1.000.

Por todo ello, podemos observar que la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en la edad pediátrica presenta un importante aumento de su incidencia y prevalencia¹⁰⁶ tanto en España como en otros países europeos, siendo mayor en Andalucía que en el resto de comunidades autónomas.

1.6. Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 1:

Existen tres aspectos fundamentales para lograr un correcto control de la Diabetes Mellitus tipo 1; insulinoterapia, control de la ingesta y ejercicio físico.

Como se demostró en el estudio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)¹⁰⁷ en 1993, el buen control glucémico reduce de manera significativa la aparición y progresión de las complicaciones crónicas de la DM1, aunque también se evidenció que el control más exhaustivo se asociaba a un mayor riesgo de hipoglucemias graves. El tratamiento farmacológico se basa en la sustitución de la insulina con insulina subcutánea. El objetivo es conseguir una administración de insulina que remede la secreción fisiológica de ésta.



El tratamiento debe ser individualizado basado en la administración de múltiples dosis de insulina (>3 dosis diarias) o en sistemas de perfusión subcutánea continua de insulina (ICSI). Sin embargo, las necesidades de insulina no son constantes durante todo el día, de ahí la necesidad de administrar múltiples dosis diarias, o si se emplea un infusor subcutáneo de insulina, programar distintos tramos de insulina que se aproximen más a la secreción fisiológica de dicha hormona. Para conseguir un buen ajuste de la dosis es necesaria una monitorización frecuente de la glucemia capilar. Ello implica la realización de 7 u 8 glucemias capilares diarias o bien, el empleo de un sistema de monitorización continua de glucosa mediante diferentes dispositivos^{108,109}.

Los objetivos glucémicos en la edad pediátrica deben ser individualizados en cada caso, según las características del niño. En términos generales, se aconseja una glucemia en ayunas entre 80-140 mg/dl, a las 2 horas postingesta entre 100-180 mg/dl, y >80 mg/dl durante la noche.

Los otros dos pilares del control de la diabetes son, el control de la ingesta, manteniendo una dieta equilibrada con control de la cantidad de hidratos de carbono de absorción lenta y exenta de hidratos de carbono de acción rápida. Es de gran importancia el conteo de raciones o gramos de hidratos de carbono en la alimentación diaria, dado que, en función de ésta, deberá ajustarse la dosis de insulina a administrar. Y, por último, el ejercicio es fundamental, así como conocer la influencia de éste en los niveles de glucemia para adelantarse a las posibles hipoglucemias que puedan aparecer.



1.6.1. Importancia del autocontrol de la Diabetes Mellitus tipo 1:

El autocontrol de la diabetes implica realizar un adecuado ajuste de la dosis de insulina, de la dieta y el ejercicio en función de los resultados de las determinaciones de glucemia capilar.

La validación de los datos obtenidos mediante la determinación de las glucemias capilares diarias se realiza mediante la determinación de la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) cada 2 o 3 meses. La ISPAD¹¹⁰ (International Society Pediatric and Adolescent Diabetes) aconseja un valor inferior a 7,5% en la edad pediátrica. Sin embargo, en los últimos años, las recomendaciones van dirigidas a disminuir este valor, aproximándolo a la normalidad, especialmente en la edad adulta, existiendo unos objetivos menos estrictos en los niños, especialmente en los más pequeños, por el riesgo que conlleva el que desarrollen hipoglucemias graves. Se conoce que la hipoglucemia comporta un riesgo en la pérdida de la función cognitiva, especialmente por debajo de los 5 años de edad, de ahí la importancia de prevenirlas en estas edades permitiendo unos controles más amplios.

1.7. Hipoglucemias en la Diabetes Mellitus Tipo 1:

La hipoglucemia es la complicación aguda más frecuente en los pacientes con DM1. Se considera hipoglucemia cuando el valor de glucemia en sangre está por debajo de 70 mg/dl¹¹¹. Uno de los objetivos de la educación diabetológica que se realiza al debut de la enfermedad, es enseñar al paciente y familiares cómo prevenir y tratar una posible





complicación aguda como es la hipoglucemia. Sin embargo, a pesar de un buen control metabólico, es frecuente sufrirlas en el día a día.

La etiología de la hipoglucemia normalmente es multifactorial, donde se combina un exceso de insulina exógena, un aumento del ejercicio realizado, una omisión o disminución de alguna comida, entre otras. La clínica de la hipoglucemia se basa en primer lugar en la aparición de síntomas adrenérgicos (sudoración, taquicardia, palidez, temblor, nerviosismo...) y posteriormente se producen los síntomas neuroglucopénicos (obnubilación, debilidad, cefalea, cambios de comportamiento, trastornos visuales, convulsiones o pérdida de conciencia). En algunos casos, los síntomas neuroglucopénicos preceden a los adrenérgicos, dando lugar a hipoglucemias inadvertidas, lo cual es una situación mucho más peligrosa. Esto ocurre con mayor frecuencia en los pacientes con una diabetes de larga evolución, en la que la reacción de las hormonas contrarreguladoras se pierde, y la sensibilidad a la hipoglucemia es mucho menor.

La mayoría de las hipoglucemias que sufren los pacientes con DM1 en su día a día son leves y el paciente la resuelve por sí mismo sin precisar ayuda, pero en ocasiones se produce una hipoglucemia grave que es aquella en la que el paciente requiere de la ayuda de una tercera persona para poder resolverla.

El tratamiento de la hipoglucemia, cuando ésta es leve se basa en la administración de hidratos de carbono de acción rápida, mientras que, en la hipoglucemia grave, con pérdida de conciencia se requiere la administración de glucagón intramuscular, de ahí la importancia de la educación a padres y familiares en el manejo de la hipoglucemia, haciendo hincapié en que siempre dispongan de glucagón en el frigorífico y estén



entrenados en su administración. Si se produce la hipoglucemia en un contexto hospitalario, se suele administrar suero glucosado al 10% en bolo intravenoso.

La prevención de las hipoglucemias es fundamental, para ello se realiza una educación diabetológica intensiva en los familiares y pacientes, no solo para saber cómo actuar ante la hipoglucemia sino también estar entrenados en cuáles son las medidas a tomar para evitar que se repitan las hipoglucemias.

En la práctica clínica habitual es frecuente observar que el temor a la hipoglucemia es una situación muy común entre los pacientes, la cual les lleva a disminuir en exceso o incluso omitir dosis de insulina, con el consiguiente empeoramiento del control metabólico y de la calidad de vida¹¹².

1.8. Manejo de la Diabetes Mellitus 1 en Adolescentes:

La transición de la etapa pediátrica a la etapa adulta es de vital importancia en la evolución de una enfermedad crónica como es la Diabetes Mellitus. La atención a la dinámica familiar, las etapas del desarrollo y las diferencias fisiológicas relacionadas con la madurez sexual, es esencial para desarrollar e implementar un plan óptimo de tratamiento para la diabetes. De ahí que se haga hincapié en formar a los profesionales sanitarios en el modo de realizar esa transición en las consultas, para garantizar que el continuo cuidado sea apropiado a la edad del niño hasta la edad adulta. En esta etapa es fundamental trabajar la importancia de realizar un adecuado conteo de los hidratos de carbono para ajustar la insulina en consecuencia, la realización de ejercicio físico al menos 60 minutos al día y



el autocontrol por parte del paciente de los niveles de glucemia capilar, aprendiendo a realizar los cambios necesarios en la insulinoterapia para alcanzar un adecuado control metabólico. A partir de la pubertad, debe realizarse un asesoramiento previo a la concepción en todas las niñas en edad fértil ^{113,114}.

1.9. Nuevas Tecnologías en el Manejo de la Diabetes

Mellitus tipo 1:

1.9.1. Monitorización Continua de la Glucosa Intersticial (CGM):

Es evidente el marcado desarrollo de las nuevas tecnologías que se ha producido en los últimos años. En este contexto, destacar la implementación de la monitorización continua de glucosa intersticial (CGM) mediante distintos dispositivos. La CGM ha evolucionado rápidamente tanto en precisión como en asequibilidad. El uso de la misma permite determinar distintas variables que antes no se podían tener en cuenta, como el tiempo en rango, en hipoglucemia, hiperglucemia y la variabilidad glucémica ¹¹⁵. Los datos publicados sugieren una fuerte correlación entre el tiempo en rango y la HbA_{1c} ^{116,117}.

Hasta hace unos años, el único parámetro que se utilizaba para evaluar el grado del control metabólico de la enfermedad era la HbA_{1c}. A día de hoy, la monitorización continua de glucosa (CGM) está adquiriendo un papel importante en la evaluación del control metabólico en los pacientes con DM1. Se debe considerar como una herramienta adicional para ayudar a mejorar el control de la glucosa, la utilización de un sistema de monitorización continuo



de la glucosa (CGM) en todos los niños y adolescentes con diabetes tipo 1, independientemente si el régimen de tratamiento es con multiinyecciones o mediante perfusión continua subcutánea de insulina (ICSI). Los beneficios de la CGM se correlacionan con la adherencia al uso continuo del dispositivo¹¹⁸.

- Uso de la tecnología CGM en la prevención de la hipoglucemia: Si hay algún ámbito donde radica la importancia de estos nuevos sistemas de monitorización, es en la prevención de hipoglucemias. Desde la incorporación de estos nuevos sistemas, se ha producido un gran avance en la prevención de las mismas, ya no solo por los sistemas de monitorización continua de glucosa (CGM), sino tras la incorporación de la terapia con infusor subcutáneo de insulina asistida con CGM, que han permitido la incorporación de alarmas ante hipoglucemia ^{119,120}. En este sentido se han realizado múltiples estudios; principalmente divididos en estudios de CGM en tiempo real en pacientes con HbA_{1c} elevada con objetivo de disminuir la misma y estudios en pacientes con HbA_{1c} adecuada y objetivo de reducir las hipoglucemias. En las personas con diabetes tipo 1 y tipo 2 con HbA_{1c} por encima del objetivo, la CGM mejoró la HbA_{1c} entre 0,3% y el 0,6%. En los casos de hipoglucemia, la mayoría de los estudios demostraron una reducción significativa del tiempo en hipoglucemia^{121,122,123,124,125,126}. En general, la CGM en tiempo real parece ser una herramienta especialmente útil para disminuir el tiempo en hipoglucemia, lo cual es de gran importancia en pacientes con hipoglucemias graves con



deterioro del nivel de consciencia.

1.9.2. Infusor Continuo Subcutáneo de Insulina (ICSI) como modalidad de tratamiento:

La terapia con ICSI se ha empleado en EEUU desde hace 40 años. La tecnología de estos dispositivos se basa en suministrar insulina de acción rápida durante todo el día de forma continua. Existen estudios que demuestran que la terapia ICSI es útil en la reducción de la HbA_{1c} (0,30% [IC del 95% de 0,58 a 0,02]) y en las tasas de hipoglucemia grave en niños y adultos ¹²⁷. A menudo, la elección de múltiples dosis (MDI) o un infusor subcutáneo continuo de insulina (ICSI) se basa en las características individuales del paciente y los beneficios que pueda obtener de cada una de las modalidades de tratamiento. La terapia con ICSI se puede iniciar con éxito desde el diagnóstico de la enfermedad ^{128,129}. Sin olvidar la importancia de realizar una correcta educación diabetológica orientada al manejo de esta tecnología por parte del paciente y de la familia, y a la actuación ante posibles complicaciones que puedan surgir del uso de la misma (por ejemplo, la cetoacidosis diabética). Existen evidencias de que el uso de ICSI ayuda a reducir el riesgo de CAD ¹³⁰ y las complicaciones de la diabetes, especialmente, la retinopatía y la neuropatía periférica en la juventud, en comparación con MDI ¹³¹, así como se ha demostrado una mayor satisfacción y calidad de vida con el empleo de ICSI en comparación con MDI ¹³². Aunque a día de hoy, no existe una recomendación clara, se postula que, en los pacientes pediátricos menores de



7 años, el tratamiento con ICSI puede ser la mejor modalidad para alcanzar los objetivos de un buen control metabólico¹³³.

Por lo tanto, el empleo de ICSI como modalidad de tratamiento en jóvenes con diabetes tipo 1 es una opción muy recomendable, dado que ayuda a lograr un adecuado control glucémico, reduce el riesgo de hipoglucemia y CAD, mejora la calidad de vida y previene complicaciones a largo plazo.

Un paso más allá encontramos la posibilidad de utilizar los sistemas de infusión continua de insulina (ICSI) asociado a la monitorización continua de glucosa intersticial (CGM), lo cual permite que, mediante un sistema de alarmas, podamos actuar de manera precoz ante la hipoglucemia y la hiperglucemia. Actualmente existen en el mercado ICSI combinadas con monitorización continua de glucosa intersticial con suspensión en previsión de hipoglucemia, especialmente útil para disminuir las hipoglucemias nocturnas ^{134,135,136}.

Como hemos visto, el ritmo de desarrollo de la tecnología de la diabetes es extremadamente rápido. Cada año hay nuevos enfoques y herramientas disponibles. Sin embargo, no debemos olvidar que, aunque las nuevas tecnologías supongan una gran ayuda, a día de hoy, todavía no tenemos tecnología que elimine por completo las tareas de autocuidado necesarias para el tratamiento de la diabetes, por lo que la implicación y participación por parte del paciente es fundamental para alcanzar un correcto manejo de la enfermedad.

1.10. Costes asociados a la Diabetes Mellitus tipo 1:

La Diabetes Mellitus tipo 1 es la segunda enfermedad crónica más frecuente en la infancia, y la evolución de la misma conlleva un gran número de comorbilidades asociadas que generan un elevado gasto social, con el consiguiente impacto en el gasto del Sistema Nacional de Salud (SNS). Como hemos comentado anteriormente, en España, la prevalencia de DM1 es de 1,1 - 1,44 casos por cada 1.000 menores de 15 años⁹⁹. El aumento de la prevalencia, unido a la aparición de nuevas insulinas y tecnologías ha incrementado el coste en los últimos años. Sin embargo, los estudios publicados sobre el coste de la DM1 en edad pediátrica son muy escasos. Además, hay muchas diferencias en cuanto a la metodología empleada, criterios de inclusión, edad, horizonte temporal y entorno privado o público ^{137,138,139,140}.

En este contexto, destacar el estudio CHRYSTAL¹⁴¹, estudio observacional multicéntrico realizado en 12 centros del territorio nacional en el que se analizó una muestra de 249 pacientes pediátricos. Los resultados estimaron un coste total anual en España de 27.274€ (datos obtenidos en 2014) por paciente con diabetes, incluyendo los costes directos sanitarios y no sanitarios, de los cuales el 82,93% correspondían a cuidados familiares. Se trata del primer estudio en medir el impacto económico de la asistencia informal de la diabetes tipo 1 en menores de 18 años. La investigación muestra que los pacientes acuden un promedio de 3,04 consultas de atención primaria al año, 3,35 visitas a educadores en diabetes y 5,45 consultas a especialistas. De la carga económica total, el coste directo sanitario asciende a 4.070 euros por paciente y año. Además, dicho estudio demostró una



pérdida de la productividad laboral de los cuidadores, no integrado en la valoración de los costes.

Desde la publicación en 1993 del “Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)”¹⁰⁷ se evidenció la importancia de mantener un buen control metabólico, expresado principalmente como menor hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), para así evitar complicaciones crónicas, mejorar la calidad de vida en pacientes jóvenes^{142,143}, y disminuir los costes directos de la enfermedad^{144,145}. De hecho, el estudio CHRYSTAL demuestra que los pacientes con mejor control glucémico y sin complicaciones tienen un coste sanitario menor. Así, el coste directo medio anual en el grupo con una HbA_{1c} igual o mayor a 7,5% ascendió a 4.704 euros, mientras que en el grupo con una HbA_{1c} menor a 7,5% fue de 3.616 euros. Por su parte, el coste medio anual en el grupo con complicaciones o comorbilidades alcanzó los 5.713 euros, mientras que en el grupo sin complicaciones o comorbilidades fue de 3.636 euros.

Como hemos visto anteriormente, el objetivo del tratamiento es mantener la normoglucemia el mayor tiempo posible, para ello las terapias insulínicas se han ido modificando para alcanzar unos aportes de insulina más fisiológicos, y desarrollando sistemas para la monitorización continua de glucosa y nuevas modalidades de tratamiento, como los sistemas de infusión continuos de insulina (ICSI) frente a múltiples dosis (MDI). Son muchos los estudios que han demostrado mejor control metabólico con infusores subcutáneos de insulina^{146,147,148}. Los datos disponibles en España nos hablan de que, alrededor de un 12% de los pacientes pediátricos usan ICSI¹⁴¹ y que el 50% de los centros realizan monitorización continua en alguna ocasión¹⁴⁹. Sin embargo, la





diferencia entre autonomías es muy importante, contando que en Andalucía sólo el 5,5% de los pacientes usaban infusores en 2014⁹⁹. No cabe duda de que el aumento de niños afectos y la incorporación al mercado de nuevas insulinas y tecnologías han incrementado el coste de la enfermedad, aunque hasta la fecha no contamos con datos fiables sobre ello.

1.11. Adherencia al tratamiento en la Diabetes Mellitus

tipo 1:

La adherencia al tratamiento en enfermedades crónicas es de gran importancia en el manejo de las mismas. Las consecuencias de la no adherencia, conllevan un control metabólico escaso, con el consecuente desarrollo de complicaciones a largo plazo. Lamentablemente, una parte no despreciable de los pacientes con diabetes presentan una baja adherencia terapéutica. Según Beléndez y Méndez¹⁵⁰, la adherencia al tratamiento se define como «la realización de las conductas de autocuidado implicadas en los componentes del tratamiento de la diabetes: insulina, hipoglucemias, dieta y ejercicio, según los niveles que requiera el individuo en cada momento determinado, de acuerdo con los resultados de la evaluación de su condición glucémica, con el objetivo de optimizar al máximo los recursos ofrecidos por el tratamiento». Destacar el estudio publicado en la revista Avances en Diabetología en el 2009¹⁵¹, realizado en la Unidad de Diabetes del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Carlos Haya de Málaga, en el que incluyeron pacientes con DM1 que utilizaban como modalidad de tratamiento ICSI junto a monitorización continua de glucosa. Entre sus resultados destacaron que



aquellos que abandonaron el tratamiento en los siguientes seis meses, presentaron un nivel de HbA_{1c} más elevado, a pesar de no existir diferencias significativas al inicio del estudio, además de presentar puntuaciones más altas en las escalas de agresividad que los que no abandonaron. Como conclusiones, afirman que una personalidad estable y una adecuada autoestima, potenciarían la adherencia terapéutica. Por el contrario, una baja capacidad del control de impulsos, el neuroticismo, el egocentrismo y una actitud hostil hacia el equipo médico, dificultarían una adecuada adhesión terapéutica^{152,153}.

La intervención psicológica parece fundamental para favorecer una adecuada adherencia terapéutica, por lo que la incorporación de un equipo psicológico a las unidades de diabetes sería necesaria para poder realizar un abordaje multidisciplinar de la enfermedad.

1.12. Calidad de Vida en Enfermedades Crónicas:

1.12.1. Definición del concepto de Calidad de Vida:

La definición de CVRS según la Organización Mundial de la Salud (OMS) formulada en 1948, es “*el estado de completo bienestar físico, mental y social y no sólo la ausencia de enfermedad*”¹⁵⁴. En 1994, la OMS definió la calidad de vida como “*la percepción del individuo de su situación en la vida, dentro del contexto cultural y de valores en que vive, y en relación con sus objetivos, expectativas, valores e intereses*”¹⁵⁵. En 1995, la OMS creó un grupo multicultural de expertos Calidad de Vida (Grupo WHOQOL) que



estableció una serie de puntos de consenso, en relación a las medidas de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)¹⁵⁶.

De modo que, podríamos concretar que la CVRS es un concepto multidimensional que se refiere al impacto que la salud y la enfermedad o sus tratamientos tienen sobre la calidad de vida de un individuo. Lo más importante de este concepto es que incorpora la perspectiva del individuo, es decir, se trata de un concepto subjetivo. Por ello, el indicador de CVRS aporta una información fundamental que unida a la información clínica del paciente puede resultar muy útil en la toma de decisiones médicas.

Las medidas de CVRS deben cumplir las siguientes características: ser subjetivas, multidimensionales, incluir sentimientos positivos y negativos y registrar la variabilidad en el tiempo, la etapa vital y el momento de la enfermedad puesto que suponen diferencias marcadas en los aspectos que se valoran.

Son numerosos los estudios que analizan la calidad de vida en enfermedades crónicas, pero la mayoría de ellos se realiza en pacientes adultos. En los últimos años, se está incorporando la medición de esta dimensión también en la población pediátrica y adolescentes. Todo ello supone un cambio de estilo en la asistencia sanitaria, incorporando la escucha activa y participación de los niños y adolescentes con enfermedades crónicas, que pasan a ser el centro de la entrevista clínica.

Por todo ello, la medición de la CVRS permite valorar de forma más integral la repercusión de la enfermedad en la vida diaria de niños y adolescentes e identificar la necesidad de cuidados relacionados con la enfermedad.



1.12.2. Calidad de vida en Diabetes Mellitus Tipo 1:

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia, y como todas las enfermedades crónicas afecta a todos los aspectos de la vida y, por ende, a la calidad de vida. La diabetes es una enfermedad que puede aparecer a cualquier edad, cuyo manejo implica un alto grado de autocontrol, que van adquiriendo los propios pacientes conforme crecen. Cuanto más pequeño sea el niño, mayor es su dependencia de los adultos para realizar las actividades de la vida diaria, por ello la autosuficiencia no es una dimensión importante para ellos, a diferencia de los adolescentes y adultos. La pubertad es un momento difícil de cambios tanto hormonales como psicológicos, que conlleva una mayor inestabilidad metabólica, además es en este momento cuando los pacientes reclaman una mayor autonomía, por lo que se hace fundamental la implicación del mismo. Todo ello conlleva que no sea raro sufrir un deterioro en el control metabólico ¹⁵⁷. Es fundamental valorar la calidad de vida y la esfera psicológica, y más si cabe en la etapa de la adolescencia. De hecho, la ISPAD recomienda incorporar la evaluación de la calidad de vida de forma rutinaria en niños y adolescentes con DM1 ¹⁵⁸.

Son escasos los estudios que analizan la calidad de vida en pacientes pediátricos con DM1. Destaca una revisión sistemática sobre CVRS en niños con DM1 y su posible ayuda en el manejo clínico, donde concluyen que en general tienen una buena calidad de vida, pero se detectan problemas específicos en relación con la propia enfermedad ¹⁵⁹. El estudio de Murillo ¹⁶⁰, donde participaron 136 pacientes procedentes de 5 centros hospitalarios catalanes, concluye que los pacientes con DM1 tienen menor bienestar físico



asociado a factores como la edad, las familias monoparentales, la adherencia y la salud mental.

DISABKIDS es un proyecto financiado por la Comisión Europea, en el que participaron siete países y cuyo objetivo es desarrollar instrumentos para evaluar la calidad de vida en niños y adolescentes con enfermedades crónicas. Destaca un módulo genérico común (DCGM-37)¹⁶¹ y siete módulos específicos de la enfermedad ¹⁶², incluyendo uno de Diabetes (DSM-10)¹⁶³.

Como conclusión decir que la Diabetes Mellitus tipo 1, como paradigma de enfermedad crónica en la infancia, afecta en gran medida a la calidad vida del paciente¹⁶⁴. Aunque son numerosos los estudios que comparan la calidad de vida en adultos, en población pediátrica la bibliografía es escasa. Sin embargo, para lograr un adecuado control metabólico, es fundamental incorporar la calidad de vida como parámetro a analizar y tener en cuenta en nuestros pacientes.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

2.OBJETIVOS



2. Objetivos

Los objetivos del estudio son;

1. Estimar el coste directo sanitario asociado a la DM1 por paciente.
2. Analizar la adherencia al tratamiento de la diabetes.
3. Estudiar la calidad de vida asociada a la diabetes.

La población elegida son pacientes andaluces menores de 16 años afectos de DM1.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

3.METODOLOGÍA



3. Metodología

3.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio analítico observacional transversal multicéntrico, realizado durante 6 meses consecutivos de febrero a julio de 2017, extrapolándose posteriormente a un año. Los criterios de inclusión fueron pacientes de ambos sexos con edades comprendidas entre 2 y 16 años, con un tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la Diabetes Mellitus tipo 1 de al menos un año y que aceptasen participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado. Se excluyeron pacientes diagnosticados de otro tipo de diabetes y aquellos que presentasen alguna otra enfermedad de tipo física o limitación, que pudiera sesgar los resultados al existir un aumento del coste por asociación de diferentes patologías, o por afectar a su calidad de vida. Una vez realizadas las encuestas, aquellas con más de tres apartados en blanco eran automáticamente rechazadas, o las que no fuesen completadas por el cuidador principal.

Los casos fueron distribuidos de forma aleatoria, seleccionados al azar, en relación con el tamaño del centro y número de pacientes que atendían en las consultas externas de Endocrinología Pediátrica en cada uno de los seis centros hospitalarios de Andalucía que participaron en el estudio; Hospital Serranía de Ronda, Hospital General San Agustín de Linares, Hospital materno-infantil de Jaén, Hospital materno-infantil de Jerez, Hospital Virgen Macarena de Sevilla y Hospital materno-infantil de Málaga. Se asignó un número específico de pacientes a cada uno de los centros mencionados, en función del total de pacientes que atendían. Las encuestas se les entregaban a los primeros tres pacientes



citados cada mañana en consulta, hasta completar el número de pacientes necesarios. Además, dicha cohorte fue segmentada en función de la edad; 2-4 años, 5-7 años, 8-12 años y 13-16 años para poder tomar una muestra homogénea en función de la prevalencia de la enfermedad.

El presente estudio obtuvo la aprobación del Comité de Ética e Investigación de Málaga. Además, conforme la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, actualmente derogada, y la vigente conforme la Ley Orgánica 3/2018, 5 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y garantía de los derechos digitales, se preservaron los datos personales, las libertades públicas y los derechos fundamentales de las personas físicas.

Todos los participantes en el estudio firmaron el correspondiente consentimiento informado (Anexo 1) previo al inicio del estudio.

3.2. Cuestionarios

A cada paciente y/o padre se le entregaron tres cuestionarios; el estudio de costes, la encuesta de calidad de vida (PedsQL Versión 3.0)^{165,166} y la de adherencia al tratamiento (SCI-R)¹⁶⁷.

La encuesta de calidad de vida (PedsQL) está considerada como el mejor método para valorar la calidad de vida. Existen versiones adecuadas lingüísticamente según edad (edad 2-4; 5-7; 8-12 y 13-18). Es completada por los propios pacientes si tienen 8 años o más, y por los cuidadores si son menores de 8 años. No existe ninguna versión para menores de 2 años. Su período de recuerdo es de 7 días y está compuesta por 5



dimensiones que comprenden 28 ítems: Síntomas de diabetes (11 ítems), barreras debidas al tratamiento (4 ítems), adherencia al tratamiento (7 ítems), preocupaciones relacionadas con la enfermedad (3 ítems), comunicación de la enfermedad con la sociedad (3 ítems). Todos los ítems se puntúan sobre 5, siendo 0 “nunca” y 4 “casi siempre”. Posteriormente se obtiene la media de la puntuación total, y se convierte a escala de 0 a 100. Altas puntuaciones indican bajos problemas y, por tanto, alta calidad de vida. (Anexo 3).

La **encuesta de adherencia al tratamiento (SCI-R)** la completan los padres si son menores de 11 años o los propios pacientes si son mayores de esta edad. Las variables analizadas son: control de glucemia mediante glucómetro; control de cetonemia; adecuación de la infusión de insulina; manejo de raciones de hidratos de carbono y etiquetas nutricionales; actuación ante la hipoglucemia. Son 15 preguntas, con una puntuación del 1 al 5, desde nunca a siempre. (Anexo 4).

Aparte se recogieron las siguientes variables:

- Parámetros demográficos: edad al diagnóstico, tiempo de evolución de la enfermedad, género y estadio puberal.
- Información relacionada con el control metabólico (datos recogidos de revisiones previas en el sistema informático): alternativas de tratamiento (múltiples dosis de insulina -MDI- o ICSI), utilización de dispositivos de medición de glucosa a demanda tipo “flash” o monitorización de glucosa continua en tiempo real integrado con ICSI (MCG-TR). El grado de control metabólico estimado por el valor medio de las dos últimas determinaciones de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), bien fueran



determinaciones capilares y/o venosas. Por último, se recogieron los episodios de hipoglucemia grave en el último año (considerando aquella que el paciente no es capaz de resolver por sí mismo y requiere la intervención de una tercera persona). Episodios de cetoacidosis diabética (CAD), comorbilidades y complicaciones asociadas a la diabetes.

3.3. Análisis de Costes

Se recogieron prospectivamente los costes generados por la atención sanitaria en los distintos ámbitos. Para ello se emplearon las tarifas públicas de los servicios sanitarios prestados por los Centros Sanitarios dependientes del Sistema Público de Andalucía¹⁶⁸.

Se incluyeron los costes directos sanitarios hospitalarios y los extrahospitalarios. Dentro de la partida de costes hospitalarios se incluyeron consultas al especialista (endocrinología, oftalmología y salud mental), y al personal de enfermería, visitas al servicio de urgencias por causas relacionadas con la diabetes e ingresos hospitalarios. Toda la información relacionada con las visitas a urgencias e ingresos hospitalarios fue obtenida del programa informático utilizado en Andalucía. A nivel extrahospitalario se incluyeron las visitas al pediatra por causas relacionadas con la diabetes y enfermería de atención primaria, así como las realizadas a salud mental comunitaria y a los centros periféricos de especialidades. Los datos sobre la cantidad de insulina utilizada se recogieron a través de la dispensación farmacéutica de viales y plumas. Igualmente, el consumo de medicación concomitante se obtuvo de la prescripción farmacéutica realizada.





El coste asociado a las pruebas y test de laboratorio realizados (analíticas sanguíneas y de orina, determinaciones de HbA_{1c} capilares) fueron obtenidos del Hospital Regional de Málaga y se estimó que podían servir como patrón de referencia medio, así como los relacionados con la asistencia sanitaria se asignaron siguiendo lo establecido por la Administración del Hospital, en base a los datos recogidos en el BOJA número 218 del año 2016 ^{168,169}. El método utilizado para la determinación de la HbA_{1c} fue DCA 2000, seguido de la técnica “Advantage”; inhibición de la inmunoaglutinación de partículas de látex.

Todos los costes fueron actualizados a €2018 según la variación del IPC correspondiente.

3.4. Análisis de sensibilidad

El análisis estadístico se realizó con el software R (versión 3.5.0). Se consideró un caso base con el objetivo de estimar el coste total asociado al manejo de la enfermedad en la cohorte de pacientes seleccionada. Además, se realizaron diferentes análisis de sensibilidad con el objetivo de ver el impacto de la variación de las siguientes variables sobre el coste total: niveles de HbA_{1c} (considerándose un valor de HbA_{1c} superior a 7,5%), y en función de si la alternativa de tratamiento era MDI o ICSI. Para analizar la posible asociación entre un nivel de HbA_{1c} elevada y un mayor coste, se realizaron test de contraste de hipótesis (T-Student, ANOVA, X2), en función del tipo de variable.

Posteriormente se realizó el análisis de la adherencia y calidad de vida. Las variables continuas se analizaron mediante media y desviación típica. Se aplicaron test de



normalidad y modelos de regresión lineal múltiple basada en la selección de variables stepwise utilizando AIC (Akaike Information Criterion) para todos los apartados de SCI-R y PedsQL, así como para SCI-R total y PedsQL total, con el objetivo de ver el impacto en el resultado de la variación de las siguientes variables: nivel de HbA_{1c} (considerándose como variable continua), presencia o ausencia de complicaciones, tratamiento en modalidad MDI o ICSI y otras variables como edad actual, número de hipoglucemias graves, o sistema de monitorización de glucosa utilizado. En todas las pruebas estadísticas consideramos valores significativos aquellos cuyo nivel de confianza sea del 95% ($p < 0,05$). Se empleó el coeficiente de correlación de Spearman (Rho) para analizar la posible correlación entre adherencia al tratamiento y calidad de vida. Los coeficientes de correlación con valores de 0,1 a 0,29 fueron asumidos como bajos, de 0,3 a 0,49 moderados, y mayor o igual a 0,5, altos.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

4.EXPOSICIÓN DE LOS

RESULTADOS



4. Exposición de los resultados

4.1. Características de la población

Se seleccionaron 220 pacientes, y tras excluir 42, correspondientes a aquellas encuestas con más de tres apartados en blanco o que no fueron completadas por el cuidador principal, las cuales fueron automáticamente rechazadas, se obtuvo una muestra de 178 pacientes.

El 51,1% fueron varones y la edad media al diagnóstico fue de 6,1 años. El 67% llevaba más de 5 años de evolución de la enfermedad, siendo la evolución media de los encuestados de 4,7 años. La edad media en el momento en el que se realizó la encuesta fue de 10,6 años (Tabla 1).

El 12,9% de los pacientes estaban en tratamiento con ICSI. En cuanto al sistema de monitorización de glucosa utilizado, el 83,2% usaban exclusivamente glucemia capilar, mientras que el 16,8 % usaba algún dispositivo de monitorización de glucosa intersticial; de ellos el 9,5% empleaban dispositivos de medición a demanda tipo “flash” (FreeStyle), mientras que el 7,3% utilizaba un sistema de monitorización continua de glucosa en tiempo real (MCG-TR) integrado con ICSI. En nuestro caso todos fueron infusores de Medtronic 640G conectados a Enlite Guardian Sensor, dado que se trataba del único financiado por el sistema sanitario andaluz (Tabla 1).

El valor medio de HbA_{1c} fue 7,1%, encontrándose el 25% de los pacientes por encima del valor de HbA_{1c} $\geq 7,5\%$. La media anual de determinaciones de HbA_{1c} fue 3,6 mediciones



por paciente, tanto capilar como venosa. La media anual de analíticas rutinarias realizadas fue de 1,6, con determinación de función tiroidea y despistaje de celiaquía.

El 5,5% del total de pacientes había presentado un episodio de hipoglucemia grave en el último año. Dada la corta evolución de la enfermedad, tan solo el 1,1% presentaron complicaciones renales en forma de microalbuminuria y como enfermedades asociadas, el 8,4% y 8,3% celiaquía y tiroiditis autoinmune, respectivamente.

4.2. Análisis de Costes

El coste total anual estimado por paciente fue de 4.720,4€. La partida de costes que más influyó sobre el coste total fue el coste de insulinas (de acción lenta y rápida), 2.212,9€, suponiendo un 46,9% del total. El coste total agregado considerando insulinas, otros fármacos (englobando el coste del glucagón y levotiroxina principalmente), material (tiras de glucemia y cetonemia, sistemas de infusión de insulina y monitorización de glucosa) fue de 3.767,3€ anuales por paciente. El coste asociado a las pruebas diagnósticas (determinación de HbA_{1c}, microalbuminuria, radiografías, analítica general con hemograma, bioquímica con iones, determinaciones hormonales, anticuerpos anticeliaquía y tiroiditis y calprotectina en heces) fue 186,4€. Por último, el coste asociado a consultas hospitalarias (consulta de endocrinología, enfermería, trabajadora social, oftalmología) y extrahospitalarias (en Atención Primaria, tanto pediatría como



enfermería), incluyendo la hospitalización y visitas a urgencias ascendió a un total de 766,7€ (Tabla 2).

En la Tabla 3 aparece desglosado el coste medio anual por paciente en función del nivel de HbA_{1c}. Igualmente, aparecen desglosados los costes por categorías; coste de la insulina (tipo análogos de acción basal y rápida), otra medicación, coste de material, coste de las pruebas diagnósticas, costes de consulta hospitalaria, costes de consulta extrahospitalaria, hospitalización y atención a urgencias. En cuanto al número de ingresos hospitalarios, no hubo diferencias significativas entre el grupo de pacientes con niveles de HbA_{1c} > 7,5% (6,5%) frente a los pacientes con mejor control glucémico (5,3%). Los resultados de este análisis sugirieron que no existían diferencias en los subgrupos de pacientes mencionados.

En las Tablas 4 y 5 aparecen detalladas tanto las características basales y otras variables demográficas como los costes asociados en función de si los pacientes estaban en terapia con ICSI o no. No se encontraron diferencias en los valores de HbA_{1c} ni otras variables demográficas, pero sí se observó un aumento de la incidencia de CAD en el grupo con ICSI. El coste total fue menor en el grupo de pacientes con MDI respecto a ICSI, 4.141,8€ y 8.188,7 €, respectivamente. Los resultados sugieren una disminución del coste de la insulina en los pacientes con ICSI, como consecuencia de los menores requerimientos de ésta (2.345,1 € versus 1.321,2 € para MDI e ICSI, respectivamente). El grupo de pacientes con ICSI presentaron un mayor coste asociado al material, 5.378,9 €, agrupándose aquí todo el material fungible del sistema de infusión y del material asociado a la MCG-TR. El % ingresos en pacientes con ICSI fue del 13%, frente al 5% de los pacientes con MDI, obteniéndose consecuentemente un coste por ingreso mayor en los pacientes con ICSI.

Sin embargo, este resultado está sesgado por la menor proporción de pacientes con ICSI (se divide el gasto entre menos pacientes), por lo que no se pueden comparar ambos grupos. Por ello, es importante aclarar que tanto el coste, las causas y el tiempo de estancia media fue el mismo en ambos grupos.

En cuanto a los resultados estadísticos, se aplicaron los test de contraste de hipótesis, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre una $HbA_{1c} > 7,5\%$ y un mayor número de ingresos, y ni tan siquiera, como hemos comentado anteriormente, con un aumento de los costes directos sanitarios asociados al manejo de la enfermedad.

4.3. Análisis de Adherencia al tratamiento

En el análisis de la adherencia al tratamiento mediante la escala SCI-R, se obtuvo una puntuación media de $4,21 \pm 0,32$. La más baja registrada se encontró en "Prevención / Rutina", mientras que "Corrección de hipoglucemias" y "Administración de insulina" mostraron los niveles más altos (Tabla 6).

La adherencia al tratamiento, se asoció de forma inversa con la HbA_{1c} ; a menor HbA_{1c} mayor era la adherencia al tratamiento, y con la edad de forma inversa, a menor edad mayor fue la adherencia, aunque el coeficiente de correlación fue tan bajo que no permite sacar conclusiones relevantes (Tabla 7).



Los resultados del análisis por dimensiones del SCI-R mostraron que la edad se asociaba negativamente con la dimensión “Dieta”, “Monitorización de glucosa” y “Administración de insulina”, de forma significativa. Asimismo, la HbA1c se relacionó con las dimensiones “Dieta” y “Ejercicio”. El uso de ICSI se asoció positivamente con la dimensión “Rutina”, siendo ésta la variable con el coeficiente de mayor fuerza de todos los analizados. Por último, la presencia de complicaciones renales se relacionó negativamente con la “Dieta”, aunque este resultado no es muy valorable dada el escaso tamaño muestral (tan solo dos pacientes presentaron complicaciones renales) (Tabla 7).

4.4. Análisis de la Calidad de Vida

La puntuación media del cuestionario PedsQL fue de $72,29 \pm 8,29$. Destacar que se evidenció una asociación positiva con la monitorización continua (MCG-TR) integrado con ICSI, así como con un menor número de hipoglucemias graves, con una fuerza de asociación alta, tan solo superado por las complicaciones renales (esta última poco valorable por el escaso tamaño muestral, aunque presenta un coeficiente alto de asociación).

Al realizar el análisis pormenorizado según las dimensiones del test de calidad vida, obtuvimos una mayor puntuación en el apartado “Comunicación de la enfermedad en la sociedad”, seguido de “barreras debidas al tratamiento”, y la puntuación más baja, en la que los pacientes referían tener una menor calidad de vida, fue la dimensión “preocupaciones relacionadas con la enfermedad”. Además, el uso de MCG-TR integrado con ICSI, se relacionó positivamente con las dimensiones “Adherencia al tratamiento” y



“Preocupaciones relacionadas con la enfermedad”. Así mismo, la presencia de hipoglucemias graves se asoció negativamente con “Preocupaciones relacionadas con la enfermedad” y “Barreras debidas al tratamiento”, ambas con un elevado coeficiente de asociación. Finalmente, la edad se relacionó positivamente con la dimensión “Adherencia al tratamiento”, aunque el coeficiente de asociación fue bajo (Tabla 6 y 8).

No encontramos una relación significativa entre la adherencia al tratamiento y la calidad de vida según las puntuaciones alcanzadas de SCI-R y PedsQL (Rho de Spearman 0,18; $p > 0,05$).



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

5.DISCUSIÓN DE LOS

RESULTADOS

5. Discusión de los resultados obtenidos

La cohorte de pacientes estudiada presenta un buen control metabólico, con una $HbA_{1c} < 7,5\%$ en el 75% de los casos, así como una baja incidencia de complicaciones agudas y crónicas.

Siguiendo la misma dinámica de todo el texto, en primer lugar, haremos una discusión sobre los costes, y posteriormente, analizaremos los resultados de adherencia al tratamiento y calidad de vida.

5.1. Discusión de los Costes de la Diabetes Mellitus tipo 1

Los costes directos asociados al manejo de la enfermedad fueron muy homogéneos en los diferentes subgrupos, independientemente del valor de HbA_{1c} .

Los costes directos sanitarios (4.720,4€) son ligeramente superiores respecto a los obtenidos en el estudio CHRYSTAL¹⁴¹, 4.070,08€ (€2014), aunque ellos obtienen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos $HbA_{1c} < 7,5\%$ y $\geq 7,5\%$. Esta diferencia puede ser consecuencia de que los niveles medios de HbA_{1c} de la población incluida en nuestro estudio son ligeramente inferiores a los observados en el estudio CHRYSTAL (7,1% frente a 7,42%). Al realizar una comparativa desglosada de los costes directos sanitarios, observamos un gasto mayor en insulinas y medicación (glucagón y levotiroxina) y un coste menor de material. El coste derivado de las consultas hospitalarias y extrahospitalarias, así como el de hospitalización fue menor respecto al



reflejado en el estudio CHRYSTAL, lo cual puede deberse a la diferencia en cuanto al método de recogida del número de consultas. En el primer caso preguntan por la asistencia en los tres últimos meses y extrapolan a un año, mientras que en este estudio se realiza una revisión de cada una de las consultas de cada paciente en el último año. Por último, el coste derivado de la atención a urgencias fue un valor muy similar en ambos.

La principal diferencia en cuanto a la metodología aquí empleada y la considerada en el estudio CHRYSTAL, fue que en este último se identificó, estimó y cuantificó el consumo de recursos asociados a los costes directos no sanitarios (incluyendo los gastos de las familias en transporte, alimentos especiales, actividades físicas, entre otros) y el coste asociado a los cuidados informales por parte de un cuidador no profesional, que desempeñaba las tareas para mantener o mejorar la salud del paciente. Los costes derivados de este segundo grupo representaron una partida de costes mucho mayor y de mayor impacto sobre el coste total asociado al manejo de los pacientes.

Bajo nuestro conocimiento, éste se trata del primer estudio que estima el coste directo sanitario en los pacientes pediátricos con DM1 en Andalucía. Existen diferentes trabajos publicados sobre la carga económica de la DM1 en pacientes pediátricos y difieren en función del sistema sanitario presente en los diferentes países, existiendo además gran diversidad en la metodología empleada en el análisis. Un estudio realizado en Grecia^{170,171}, estimó un coste directo medio anual de 2.712€ por paciente. En Gran Bretaña¹⁷² los resultados sugirieron un coste medio anual de 4.744€/paciente. El estudio ENTRED 2007 desarrollado en Francia¹⁷³ describía un coste de 6.927€/paciente/año, aunque si se excluía la hospitalización asociada al debut, se reducía hasta alcanzar 4.329€





anuales por paciente. En Alemania¹⁷⁴ el coste medio anual estimado fue de 3.524€/paciente, mientras que en EEUU^{175,176} resultó un coste asociado de 4.730€ anuales por paciente. Por lo tanto, en todos ellos se describen unos costes directos anuales bastante similares a los obtenidos en nuestro estudio. No debemos olvidar la heterogeneidad de estos estudios, que probablemente expliquen las diferencias entre ellos, dado que cada uno incluyen indistintamente pacientes pediátricos o adultos, emplean distintos métodos de recogida y existe una gran variabilidad en los costes en función de cada sistema sanitario.

5.2. Discusión de la Adherencia y Calidad de Vida

Se trata del primer estudio donde se analizan dichas variables en pacientes pediátricos en Andalucía, utilizando escalas validadas como PEDSQL y SCI-R.

Según nuestros resultados, los pacientes en edad pediátrica con DM1, demostraron tener un alto grado de adherencia al tratamiento, correspondiendo las puntuaciones más altas a “Corrección de hipoglucemias” y “Administración de Insulina”. Por tanto, si nuestros pacientes son capaces de corregir adecuadamente las hipoglucemias, conocen el modo correcto de administración de la insulina, la rotación del lugar de administración o cómo modificar las dosis, probablemente se deba a una gran labor educativa llevada a cabo en las unidades de Endocrinología Infantil. La puntuación más baja correspondió a “Rutina”. Al analizar la causa de ello nos dimos cuenta que todos los pacientes encuestados contestaron “nunca” a la pregunta “¿lleva habitualmente carnet de DM consigo?”.



Los pacientes mejor controlados con HbA_{1c} menores, tuvieron mayor adherencia, y aunque significativo, el coeficiente fue bajo, por lo que no podemos generalizar estos resultados. Lo que sí es cierto es que los pacientes con menores HbA_{1c} probablemente presentaban mayor grado de implicación, eran más metódicos y cumplían de manera más exhaustiva las recomendaciones. Por otro lado, se observó una relación inversa entre edad y adherencia, dado que, conforme avanzaban en edad se acercaban a la adolescencia y obtenían puntuaciones inferiores. Aunque igualmente, con un coeficiente débil, que nos impide poder sacar conclusiones claras.

Las puntuaciones en la calidad de vida, también fueron altas. Aunque las diferencias según la HbA_{1c} no fueron estadísticamente significativas, sí se demostró con un coeficiente alto, que los pacientes con monitorización continua (MCG-TR) integrado con ICSI, tenían mayor calidad de vida, a pesar de precisar una conexión continua al infusor, así como recambiar el sensor de glucosa cada 6 días y aportar las calibraciones necesarias. En la práctica clínica, tan solo el 12,9% de los pacientes utilizaban ICSI y MCG-TR integrado únicamente el 7,3%. Llama la atención que los pacientes con MCG-TR presentaban un índice alto en el apartado preocupaciones relacionadas con la enfermedad, probablemente debido a que son pacientes más implicados con la misma. La ICSI es considerada una modalidad de tratamiento muy efectiva, y con grandes beneficios para niños y adolescentes, como son un mejor control glucémico, una reducción de los episodios de hipoglucemia grave, una mayor calidad de vida, y una reducción de la HbA_{1c} ^{104, 177}. Sin embargo, a pesar de ello, el uso de estos sistemas sigue siendo limitado,





debido principalmente a la falta de financiación por parte de los sistemas sanitarios y el bajo número de profesionales médicos con formación para su uso¹⁷⁷. En este sentido, destacar el estudio publicado en el 2015 del Registro SWEET^{96, 178}, donde se describe un porcentaje de terapia con ICSI en niños del 44,4%, lo cual se aleja mucho de nuestros datos, de un 12,9%. En el caso del estudio realizado en la comunidad de Madrid¹⁷⁹, el uso de ICSI alcanzó el 28,8%. Todo ello nos lleva a pensar en la necesidad de implantar estas nuevas terapias con mayor frecuencia.

El estudio multicéntrico español realizado en 2014¹⁸⁰ en pacientes con DM1 menores de 18 años, analizó de calidad de vida en 267 pacientes, a nivel nacional. Las características de la muestra eran muy similares a la nuestra; la edad media de los pacientes fue 11 años, con una media de 5 años de evolución, el 53,2% eran varones y la HbA_{1c} media fue 7,4 (0,9). Se estratificaron según la HbA_{1c} ($\geq 7,5\%$ versus $< 7,5\%$). Como resultados, obtuvieron una puntuación media en la calidad de vida según PedsQL de 71,6 (12,9), muy similar a nuestros resultados ($72,29 \pm 8,29$).

Igualmente, destacan otros estudios como *The Global TEENs Study*¹⁸¹, publicado en 2017 o el estudio realizado en la Comunidad de Madrid en el 2019¹⁷⁹, que analizan la calidad de vida mediante el cuestionario PedsQL módulo 3.0. Como limitación, el primero incluye a pacientes adultos, de 8 a 25 años. Entre sus resultados destacaron una menor calidad de vida en mujeres, así como en el grupo de 18-25 años. Ambos estudios concluyeron que los pacientes con un mejor control metabólico presentaban mejor calidad de vida¹⁷⁹.



Debido a los desafíos de motivación que generalmente se asocian con el grupo de los adolescentes, varios estudios han analizado la adherencia a la enfermedad en este colectivo social ^{159,182}. En este contexto, el estudio de Hoey¹⁸² del 2001, analizó la calidad de vida en 2101 adolescentes entre 10-18 años, con una HbA_{1c} media de 8,7%, y concluyeron también que una HbA_{1c} más baja se asociaba con mejor calidad de vida y mayor adherencia.

Remarcar que, en nuestro estudio, el dividir a los pacientes en buen control (HbA_{1c}<7.5%) o mal control (>7.5%), suponía una gran limitación, dado que la mayoría de los pacientes estaban bien controlados, por lo que la proporción de pacientes dentro del grupo de “mal control” no fue significativa. Por ello, se utilizó la HbA_{1c} como variable continua, relacionando una mayor HbA_{1c}, con menores puntuaciones en la adherencia y la calidad de vida. Lo ideal sería poder emplear otros parámetros más fiables, como la variabilidad glucémica o el tiempo en rango, tiempo en hiperglucemia y en hipoglucemia, aunque para ello necesitaríamos que todos los pacientes emplearan un sistema de monitorización de glucosa intersticial. Actualmente, ya se ha implementado la financiación de la monitorización glucémica discontinua en la población pediátrica en Andalucía, por lo que, sería muy interesante continuar esta línea de investigación.



5.3. Limitaciones del estudio:

Como limitaciones, destacar que a pesar de que partíamos de un tamaño muestral grande (220 pacientes), finalmente analizamos 178, debido a las pérdidas por mala técnica en la realización de las encuestas. Quizás deberíamos haber incidido en el modo de rellenar las mismas. Igualmente, el escaso tamaño muestral de los subgrupos, en especial el grupo de pacientes tratado con ICSI (23 pacientes), conlleva un escaso poder estadístico para detectar diferencias significativas. Además, la utilización de la HbA_{1c} como parámetro para considerar el grado de control metabólico podría ser insuficiente, debiendo añadir otras variables como la variabilidad glucémica, no medida en nuestro estudio. En cuanto a los costes, no se recogió el consumo de recursos asociado a los cuidados informales, resultando así imposible cuantificar los costes directos no sanitarios y que resulta una partida de costes muy grande en una patología como esta. Otra limitación es el hecho de no poder incluir a los menores de 2 años por no disponer de cuestionario PedsQL para este rango de edad. Igualmente, la encuesta para niños de 2 a 11 años de edad, puede estar sujeta a sesgos relacionados con los padres, puesto que se les pedía que calificasen la salud del niño.

A pesar de estas limitaciones, creemos que los resultados de este estudio aportan una buena representación de los costes, la calidad de vida y la adherencia al tratamiento de la población pediátrica con DM1 en Andalucía.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

6.CONCLUSIONES

6.Conclusiones

1. El **coste directo** estimado asociado a la DM1 en la edad pediátrica en Andalucía es de 4700€ por paciente aproximadamente. Al analizar el uso de terapia con ICSI o MDI, no se detecta asociación entre el control metabólico y el coste de la enfermedad.
2. En el **análisis de la adherencia** al tratamiento, se obtuvo una puntuación media de $4,21 \pm 0,32$. De forma global, se asoció de forma inversa con la HbA1c y con la edad, aunque el coeficiente de correlación fue tan bajo que no permite sacar conclusiones significativas.
3. El **análisis de calidad de vida**, mostró una puntuación media de $72,29 \pm 8,29$. Destacar que se evidenció una asociación positiva con la monitorización continua (MCG-TR) integrado con ICSI, así como con un menor número de hipoglucemias graves, con una fuerza de asociación alta.
4. No se encontró una relación significativa entre la adherencia al tratamiento y la calidad de vida según las puntuaciones alcanzadas de SCI-R y PedsQL (Rho de Spearman 0,18; $p > 0,05$).



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

7.BIBLIOGRAFÍA



7. Bibliografía:

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(1): 81–90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>.
2. Vaarala O. The gut as a regulator of early inflammation in type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18(4):241–247.
3. Katz JD, Wang B, Haskins K, Benoist C, Mathis D. Following a diabetogenic T cell from genesis through pathogenesis. *Cell* 1993;74:1089-1100.
4. Vessby J, Basu S, Mohsen R, Berne C, Vessby B. Oxidative stress and antioxidant status in type 1 diabetes mellitus. *J Intern. Med* 2001;69-76
5. Olivieri L, Chasm R. Diabetic ketoacidosis in the pediatric emergency department. *Emerg Med Clin North Am.* 2013;31(3):755-73. doi: 10.1016/j.emc.2013.05.004.
6. Harcourt BE, Penfold SA, Forbes JM. Coming full circle in diabetes mellitus: from complications to initiation. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(2):113-23. doi: 10.1038/nrendo.2012.236.
7. Sun D, Man W, Zhang L. Roles of Insulin Resistance, Endothelial Dysfunction and Lifestyle Changes in the Development of Cardiovascular Disease in Diabetic Patients. *Curr Drug Targets.* 2017;18(15):1792-1799. doi:10.2174/1389450117666160715145518.
8. Mayer-Davis EJ, Bell RA, Dabaelea D, et al. The many faces of diabetes in American youth: type 1 and type 2 diabetes in five race and ethnic population: the SEARCH For Diabetes in Youth Study. *Diab Care* 2009;32 (2):99-10



9. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183–1197
10. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al.; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160–3167
11. Planas R, Pujol-Borrell R, Vives-Pi M. Global gene expression changes in type 1 diabetes: insights into autoimmune response in the target organ and in the periphery. *Immunol Lett.* 2010;133(2):55-61. doi: 10.1016/j.imlet.2010.08.001.
12. Zhao Y, Guo C, Hwang D, Lin B, Dingeldein M, Mihailescu D, et al. Selective destruction of mouse islet beta cells by human T lymphocytes in a newly-established humanized type 1 diabetic model. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;399 (4):629-36. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.07.128.
13. Singh B, Nikoopour E, Huszarik K, Elliott JF, Jevnikar AM. Immunomodulation and regeneration of islet Beta cells by cytokines in autoimmune type 1 diabetes. *J Interferon Cytokine Res.* 2011;31(10):711-9. doi: 10.1089/jir.2011.0025.
14. Zanone MM, Catalfamo E, Pietropaolo SL, Rabbone I, Sacchetti C, Cerutti F, et al. Glutamic acid decarboxylase and ICA512/IA-2 autoantibodies as disease markers and relationship to residual beta-cell function and glycemic control in young type 1 diabetic patients. *Metabolism.* 2003;52(1):25-9.
15. Salas, F, Santos JL, Pérez F. Genética de la diabetes mellitus tipo 1. *Rev. chil. endocrinol. diabetes.* 2013; 6 (1): 15-22





16. Achenbach P, Bonifacio E, Koczwara K, Ziegler AG. Natural history of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005 Dec; 54 (Supl 2): S25-31.
17. Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, Kanazawa Y, Iwamoto Y, Kobayashi M, et al. Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002;55(1):65-85.
18. Miravet-Jiménez S , Pérez-Unanua MP , Alonso-Fernández M , Escobar-Lavado FJ , González-Mohino Loro B , Piera-Carbonell A . Manejo de la diabetes mellitus tipo 2 en adolescentes y adultos jóvenes en atención primaria. *Semergen* 2020.Pii: S1138-3593 (19) 30443-5. doi: 10.1016 / j.semern.2019.11.008.
19. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33:676–682
20. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361:1339–1348
21. Lemelman MB, Letourneau L, Greeley SAW. Neonatal Diabetes Mellitus: An Update on Diagnosis and Management. *Clin Perinatol*. 2018;45(1):41-59. doi: 10.1016/j.clp.2017.10.006.
22. Bowman P, Sulen Å, Barbetti F, Beltrand J, Svalastoga P, Codner E, et al. Effectiveness and safety of long-term treatment with sulfonylureas in patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 mutations: an international cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(8):637-646. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30106-2.



23. Oliveira CSV, Furuzawa GK, Reis AF. The MODY type of diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002; 46: 186–192.
24. Martin D, Bellanne-Chantelot C, Deschamps I, Froguel P, Robert JJ, Velho G. Long-Term Follow-Up of Oral Glucose Tolerance Test–Derived Glucose Tolerance and Insulin Secretion and Insulin Sensitivity Indexes in Subjects with Glucokinase Mutations (MODY2). *Diabetes Care* 2008; 31(7):1321-3
25. Giuffrida AB, Fernando MA, Reis, F. Genetic and clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 7, 2005, 318–326
26. Massa O, Meschi F, Cuesta-Munoz A, Caumo A, Cerutti F, Toni S et al. High prevalence of glucokinase mutations in Italian children with MODY. Influence on glucose tolerance, first-phase insulin response, insulin sensitivity and BMI. *Diabetologia* 2001; 44: 898–905.
27. Ros P , Colino-Alcol E , Grasso V , Barbetti F , Argente J . Síndrome de resistencia a la insulina tipo A severo debido a una mutación en el gen del receptor de insulina. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 82 (1):30-34. doi: 10.1016 / j.anpedi.2014.03.008.
28. Clemente León M, Bilbao Gassó L, Moreno-Galdó A, Campos Martorell A, Gartner Tizzano S, Yeste Fernández D, et al. Oral glucose tolerance test and continuous glucose monitoring to assess diabetes development in cystic fibrosis patients. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65(1):45-51. doi: 10.1016/j.endinu.2017.08.008.



29. Russo MP, Grande Ratti MF, Giunta DH, Elizondo CM. Hospitalized patients with stress hyperglycemia: incidence of diabetes and mortality on follow-up. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018;65(10):571-576. doi: 10.1016/j.endinu.2018.07.005.
30. Thornton P, Truong L, Reynolds C, Hamby T, Nedrelow J. Rate of Serious Adverse Events Associated with Diazoxide Treatment of Patients with Hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr.* 2019;91(1):25-32. doi: 10.1159/000497458.
31. Vinagre I, Rigla M, Torras X, Enríquez J, Corcoy R. Aparición de diabetes mellitus tipo 1 durante el tratamiento con interferón alfa: dos casos clínicos. *Type 1 diabetes developing during alpha-interferon therapy: Report of two cases. Endocrinol Nutr.* 2010; 57:393-5.
32. Rose NR. Autoimmunity in coxsackievirus infection. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008; 323:293-314.
33. Hober D, Sauter P. Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus: interplay between enterovirus and host. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(5):279-89.
34. Loechelt BJ, Boulware D, Green M, Baden LR, Gottlieb P, Krause-Steinrauf H, et al. Epstein-Barr and Other Herpesvirus Infections in Patients with Early Onset Type 1 Diabetes Treated with Daclizumab and Mycophenolate Mofetil. *Clin Infect Dis.* 2013;56(2):248-54.
35. Tracy S, Drescher KM, Jackson JD, Kim K, Kono K. Enteroviruses, type 1 diabetes and hygiene: a complex relationship. *Rev Med Virol.* 2010;20(2):106-16.
36. Ganie MA, Bhat D. Current developments in Wolfram syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009;22(1):3-10.
37. <http://www.ngsp.org/>



38. Comité de expertos internacionales. Informe del Comité de Expertos Internacionales sobre el papel del ensayo A1C en el diagnóstico de diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327 – 1334.
39. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010; 33:1665–1673
40. Eckhardt BJ, Holzman RS, Kwan CK, Baghdadi J, Aberg JA. Glycated hemoglobin A_{1c} as screening for diabetes mellitus in HIV-infected individuals. *AIDS Patient Care STDS* 2012; 26:197–201. doi: 10.1089 / apc.2011.0379
41. Kim PS, Woods C, Georgoff P, et al. A1C underestimates glycemia in HIV infection. *Diabetes Care* 2009; 32:1591–1593. doi: 10.2337/dc09-0177.
42. Selvin E, Wang D, Matsushita K, Grams ME, Coresh J. Prognostic implications of single-sample confirmatory testing for undiagnosed diabetes: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2018; 169:156–164. doi: 10.7326/M18-0091.
43. Asociación Americana de Diabetes. Normas de atención médica en diabetes 2011. *Diabetes Care* 2011; 34 (1): 11 -61.
44. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. Recomendaciones de la Asociación Internacional de Grupos de Estudio sobre Diabetes y Embarazo sobre el diagnóstico y la clasificación de la hiperglucemia en el embarazo. *Diabetes Care* 2010; 33: 676 – 682.
45. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Aktary WM, Pasichnyk D, Seida JC, Donovan L. Screening and diagnosing gestational diabetes mellitus. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2012;(210):1-327.



46. Comité de Expertos en Diagnóstico y Clasificación de Diabetes Mellitus. Informe del Comité de Expertos en Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183 – 1197
47. Edelman D, Olsen MK, Dudley TK, Harris AC, Oddone EZ. Utilidad de la hemoglobina A1c en la predicción del riesgo de diabetes. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 1175 – 1180
48. Winter W. Autoimmune disorders that influence carbohydrate metabolism. In: *Clinical and Laboratory Evaluation of Human Autoimmune Diseases*. Chicago, IL: ASCP Press; 2002: 345-72.
49. Winter W. Diabetes autoimmunity. In: Lifshitz, F, editor. *Pediatric Endocrinology*. Vol. 1. 5th Edition. New York, NY: Informa Healthcare USA, Inc; 2007:83-99.
50. Achenbach P, Bonifacio E, Koczwara K, Ziegler AG. Natural history of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005 Dec; 54 (Supl 2): S25-31.
51. Salas, F, Santos JL, Pérez F. Genética de la diabetes mellitus tipo 1. *Rev. chil. endocrinol. diabetes*. 2013; 6 (1): 15-22.
52. Vehik K, Hamman RF, Lezotte D, Norris JM, Klingensmith GJ, Rewers M et al. Trends in high-risk HLA susceptibility genes among Colorado youth with type 1 diabetes. *Diab Care* 2008; 31 (7): 1392-1396.
53. Vehik K, Dabelea D: The changing epidemiology of type 1 diabetes: why is it going through the roof? *Diabetes Metab Res Rev* 2011, 27:3-13.
54. Furlanos S, Varney MD, Tait BD, Morahan G, Honeyman MC, Colman PG et al. The rising incidence of type 1 diabetes is accounted for by cases by lower risk human leukocyte antigen genotypes. *Diab Care* 2008; 31(8): 1546-1549.



55. Kontiainen S, Scheinin T, Schlenzka A, Maenpaa J, Groop L, Koskimies S. Differences in HLA types in children with insulindependent diabetes diagnosed in 1960s, 1970s, and 1980s. *Lancet* 1988; 332: 219.
56. Sadauskaite-Kuehne V, Ludvigsson J, Padaiga Z, Jasinskiene E, Samuelsson U: Longer breastfeeding is an independent protective factor against development of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Diabete Metab Res Rev* 2004; 20:150 –157.
57. Holmberg H, Wahlberg J, Vaarala O, Ludvigsson J, for the ABIS Study Group. Short duration of breast-feeding as a risk-factor for beta-cell autoantibodies in 5-year-old children from the general population. *Br J Nutr* 2007; 97: 111–16.
58. Hamalainen AM, Ronkainen MS, Akerblom HK, Knip M. Postnatal elimination of transplacentally acquired disease-associated antibodies in infants born to families with type 1 diabetes: The Finnish TRIGR Study Group: Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4249–4253.
59. Sadeharju K, Hamalainen AM, Knip M, Lonnrot M, Koskela P, Virtanen SM et al. Enterovirus infections as a risk factor for type I diabetes: virus analyses in a dietary intervention trial. *Clin Exp Immunol* 2003; 132: 271–27.
60. Knip M, Virtanen SM, Seppa K, Ilonen J, Savilahti E, Vaarala O et al, and the Finnish TRIGR Study Group. Dietary intervention in infancy and later signs of beta-cell autoimmunity. *N Engl J Med* 2010; 363: 1900–08.
61. Lamb MM, Miller M, Seifert JA, Frederiksen B, Kroehl M, Rewers M et al. The effect of childhood cow's milk intake and HLA-DR genotype on risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Pediatr Diabetes*. 2015; 16 (1): 31–8.



62. Schmid S, Buuck D, Knopff A, Bonifacio E, Ziegler AG. BABYDIET, a feasibility study to prevent the appearance of islet autoantibodies in relatives of patients with type 1 diabetes by delaying exposure to gluten. *Diabetologia* 2004. 47 (6): 1130 – 1131.
63. Beyerlein A, Chmiel R, Hummel S, Winkler C, Bonifacio E, Ziegler AG. Timing of gluten introduction and islet autoimmunity in young children: updated results from the BABYDIET study. *Diabetes Care* 2014; 37 (9): 194–195. DOI: 10.2337/dc14-1208.
64. Antvorskov JC, Josefsen K, Engkilde K, Funda DP, Buschard K. Dietary gluten and the development of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2014; 57(9): 1770–80.
65. Frederiksen B, Kroehl M, Lamb MM, Seifert J, Barriga K, Eisenbarth GS et al. Infant exposures and development of type 1 diabetes mellitus: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *JAMA Pediatr* 2013; 167: 808–15.
66. Hyponen E, Virtanen SM, Kenward MG, Knip M, Akerblom HK. Obesity, increased linear growth, and risk of type 1 diabetes in children. *Diab Care* 2000; 23 (12): 1755- 1760.
67. Dahlquist G. Can we slow the rising incidence of childhood-onset autoimmune diabetes? The overload hypothesis. *Diabetologia*. 2006; 49 (1): 20–4.
68. Harder T, Roepke K, Diller N, Stechling Y, Dudenhausen JW, Plagemann A. Birth weight, early weight gain, and subsequent risk of type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 1428–36.



69. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Davis EA, Cinek O, Rosenbauer J et al. Birthweight and the risk of childhood-onset type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies using individual patient data. *Diabetologia* 2010; 53: 641–51.
70. Magnus MC, Olsen SF, Granström C, Joner G, Skrivarhaug T, Svensson J, et al. Infant Growth and Risk of Childhood-Onset Type 1 Diabetes in Children From 2 Scandinavian Birth Cohorts. *JAMA Pediatr.* 2015; 169 (12): e153759. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3759.
71. Betts P, Mulligan J, Ward P, Smith B, Wilkin T. Increasing body weight predicts the earlier onset of insulin-dependent diabetes in childhood: testing the accelerator hypothesis. *Diabetes Med* 2005; 22:144- 151.
72. Dabelea D. Testing the accelerator hypothesis: Body size, b-cell function, and age of onset of type 1 (autoimmune) diabetes. In response to Wilkin. *Diabetes Care* 2006; 29:1463-1464.
73. Padaiga Z, Tuomilehto J, Karvonen M, Dahlquist G, Podar T, Adojaan B et al. Seasonal variation in the incidence of type 1 diabetes mellitus during 1983 to 1992 in the countries around the Baltic Sea. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association* 1999; 16 (9): 736-43.
74. Weets I, Kaufman L, Van der Auwera B, Crenier L, Rooman RP, De Block C et al, and the Belgian Diabetes Registry. Seasonality in clinical onset of type 1 diabetes in Belgian patients above the age of 10 is restricted to HLA-DQ2/DQ8-negative males, which explains the male to female excess in incidence. *Diabetologia* 2004; 47: 614–21.



75. Sorensen IM, Joner G, Jenum PA, Eskild A, Torjesen PA, Stene LC. Maternal serum levels of 25-hydroxy-vitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the off spring. *Diabetes* 2012; 61: 175–78.
76. Mathieu C. Vitamin D and diabetes: Where do we stand? *Diabetes Res Clin Pract.* 2015; 108 (2): 201-9.
77. Dahlquist GG, Blom LG, Persson LA, Sandstrom AI, Wall SG. Dietary factors and the risk of developing insulin dependent diabetes in childhood. *BMJ* 1990; 300: 1302–06.
78. Akerblom HK, Knip M: Putative environmental factors in Type 1 diabetes. *Diabetes Metab Rev.* 1998; 14(1): 31–67.
79. Benson VS, Vanleeuwen JA, Taylor J, Somers GS, McKinney PA, Van Til L. Type 1 diabetes mellitus and components in drinking water and diet: a population-based, casecontrol study in Prince Edward Island, Canada. *J Am Coll Nutr* 2010; 29: 612–24.
80. Thernlund GM, Dahlquist G, Hansson K, Ivarsson SA, Ludvigsson J, Sjöblad S et al.: Psychological stress and the onset of IDDM in children. *Diabetes Care.* 1995; 18(10): 1323–9.
81. Sepa A, Wahlberg J, Vaarala O, Frodi A, Ludvigsson J. Psychological stress may induce diabetes-related autoimmunity in infancy. *Diabetes Care* 2005; 28: 290–95.
82. Nygren M, Carstensen J, Koch F, Ludvigsson J, Frostell A. Experience of a serious life event increases the risk for childhood type 1 diabetes: the ABIS population-based prospective cohort study. *Diabetologia* 2015; 58: 1188–97.



83. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ* 1989; 299 (6710):1259-1260.
84. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Eng J Med* 2002; 347:911-920.
85. Patterson CC, Carson DJ, Hadden DR. Epidemiology of childhood IDDM in Northern Ireland 1989-1994: low incidence in areas of highest population density and most household crowding. Northern Ireland Diabetes Study Group. *Diabetologia* 1996; 39:1063-1069.
86. Stene LC, Rewers M. Immunology in the clinic review series; focus on type 1 diabetes and viruses: the enterovirus link to type 1 diabetes: critical review of human studies. *Clin Exp Immunol* 2012; 168: 12–23.
87. Craig ME, Nair S, Stein H, Rawlinson WD. Viruses and type 1 diabetes: a new look at an old story. *Pediatr Diabetes*. 2013; 14(3): 149–58.
88. Bian X, Wallstrom G, Davis A, Wang J, Park J, Throop A et al.: Immunoproteomic Profiling of Antiviral Antibodies in New-Onset Type 1 Diabetes Using Protein Arrays. *Diabetes* 2016; 65 (1): 285–96.
89. Blomquist M, Juhela S, Erkkila S, Korhonen S, Simell T, Kupila A et al. Rotavirus infections and development of diabetes-associated autoantibodies during the first 2 years of life. *Clin Exp Immunol* 2002; 128: 511–515.
90. Rasmussen T, Witso E, Tapia G, Stene LC, Ronningen KS. Self-reported lower respiratory tract infections and development of islet autoimmunity in children with the type 1 diabetes high-risk HLA genotype: the MIDIA study. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 834–37.



91. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Cinek O, Svensson J, Goldacre MJ, et al.
Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia* 2008; 51:726-735.
92. Aguirre, Miguel A, Rojas, et al. Diabetes Mellitus tipo 1 y factores ambientales: la gran emboscada. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo* [Internet]. 2012; 10 (3): 122-134. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375540231002>
93. LaPorte RE, Tajima N, Akerblom HK, Berlin N, Brosseau J, Christy M et al.
Geographic differences in the risk of insulin-dependent diabetes mellitus: The importance of registries. *Diabetes Care* 1985; 8 (1): 101-7.
DOI:10.2337/diacare.8.1. s101.
94. DIAMOND Project Group, Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabet. Med.* 2006; 23: 857–866.
95. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. *Lancet* 2000; 355 (9207): 873-876.
96. Danne T, Aschermeier B, Perfetti R, the SWEET group. SWEET. Where are we heading with international type 1 diabetes registries? *Pediatr Diabetes*. 2012;13 (16):1-4.
97. Due P, de Beaufort C, Damsgaard MT, Mortensen HB, Rasmussen M, Ahluwalia N, et al., Do eating behaviors in the general population account for country variance in glycemic control among adolescents with diabetes: The Hvidoere Study Group and





- the Health Behaviour in School-Aged Children study. *Pediatr Diabetes*. 2013; 14:554 -561.
98. Aman J, Skinner TC, de Beaufort CE, Swift PGF, Aanstoot HJ, Cameron F, Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes. Associations between physical activity, sedentary behavior, and glycemic control in a large cohort of adolescents with type 1 diabetes: The Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10:234 - 239.
99. López Sigüero JP, Pérez González O, Gómez Gila AL, Leiva Gea I. Situación de la diabetes mellitus tipo 1 en Andalucía. Datos asistenciales, uso de terapias avanzadas y recursos humanos. *An Pediatr*. 2018; 89 (2): 111-116. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.09.005>.
100. Serrano Ríos M, Moy CS, Martín Serrano R, Minuesa Asensio A, de Tomas Labat ME, Zarandíeta Romero G et al. Incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in subjects 0-14 years of age in the Comunidad of Madrid, Spain. *Diabetologia* 1990; 33 (7): 422-4.
101. Goday A, Castell C, Tresserras R, Canela J, Taberner JL, Lloveras G. Incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Catalonia, Spain. The Catalan Epidemiology Diabetes Study Group. *Diabetologia* 1992; 35 (3): 267-71.
102. Conde Barreiro S, Rodríguez Rigual M, Bueno Lozano G, López-Sigüero JP, González Pelegrín B, Rodrigo Val MP et al. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 81:1-12.



103. López Siguero JP, Martínez-Aedo MJ, Moreno-Molina JA, Lora Espinosa A, Martínez Valverde A: Evolución de la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en niños de 0 a 14 años en Málaga (1982–1993). *An Esp Pediatr* 1997; 47 (1):17–22.
104. López-Siguero JP, del Pino-de la Fuente A, Martínez-Aedo MJ, Moreno-Molina JA. Increased incidence of type 1 diabetes in the south of Spain. *Diabetes Care*. 2002; 25: 1099.
105. Gómez-Gila AL, López-Siguero JP, Grupo Andaluz de Diabetes Infantil (GADI). Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en menores de 14 años en Andalucía (2000-2009). *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2011; 2 (1): 104-5.
106. Cinek O, Sumník Z, de Beaufort C, Rurik I, Vazeou A, Madácsy L, et al. Heterogeneity in the systems of pediatric diabetes care across the European Union. *Pediatr Diabetes*, 2012; 13 (16): 5-14.
107. Diabetes Control and Complications Research Group. Effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986.
108. Penfornis A, Personen E, Borot S. Evolution of devices in diabetes in diabetes management. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 93-102.
109. Thrailkill KM, Moreau CS, Swearingen C et al. Insulin pump therapy started at the time of diagnosis: Effects on glycemic control and pancreatic beta cell function in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011. 13(10): 1023-30. doi: 10.1089/dia.2011.0085.





110. Bangstad HJ, Danne T, Deeb LC et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Insulin treatment. *Pediatric Diabetes* 2007; 8:88-102.
111. Hanas R, Donaghue KC, Klingensmith G, Swift PG. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. *Pediatr Diabet* 2009; 10:3-12.
112. Workgroup on Hypoglycemia ADA. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: A report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28:1245-9.
113. American Diabetes Association. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020; 43 (1): 163-S182. <https://doi.org/10.2337/dc20-S013>.
114. American Diabetes Association. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020; 43(1): 48-65. <https://doi.org/10.2337/dc20-S005>.
115. American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care* 2020; 43(1): 66–76. <https://doi.org/10.2337/dc20-S006>.
116. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, et al. The relationships between time in range, hyperglycemia metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol* 2019;13:614–626.
117. Vigersky RA, McMahon C. The relationship of hemoglobin A1C to time-in-range in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2019; 21:81–85.



118. American Diabetes Association. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care* 2020; 43 (1): 77–88. <https://doi.org/10.2337/dc20-S007>.
119. Hermanns N, Heinemann L, Freckmann G, Waldenmaier D, Ehrmann D. Impact of CGM on the management of hypoglycemia problems: overview and secondary analysis of the HypoDE study. *J Diabetes Sci Technol* 2019; 13:636–644. doi: 10.1177/1932296819831695.
120. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391:1367–1377.
121. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, et al. Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections: the GOLD randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 317:379–387.
122. Sequeira PA, Montoya L, Ruelas V, et al. Continuous glucose monitoring pilot in low-income type 1 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15:855–85.
123. Tumminia A, Crimi S, Sciacca L, et al. Efficacy of real-time continuous glucose monitoring on glycaemic control and glucose variability in type 1 diabetic patients treated with either insulin pumps or multiple insulin injection therapy: a randomized controlled crossover trial. *Diabetes Metab Res Rev* 2015; 31:61–68.



124. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388:2254–2263.
125. van Beers CAJ, DeVries JH, Kleijer SJ, et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4:893–902.
126. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34:795–800.
127. Yeh H-C, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157:336–347.
128. Ramchandani N, Ten S, Anhalt H, et al. Insulin pump therapy from the time of diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2006; 8:663–670.
129. Berghaeuser MA, Kapellen T, Heidtmann B, Haberland H, Klinkert C, Holl RW. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers starting at diagnosis of type 1 diabetes mellitus. A multicenter analysis of 104 patients from 63 centres in Germany and Austria. *Pediatr Diabetes* 2008; 9:590–595.
130. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, et al. Association of insulin pump therapy vs insulin injection therapy with severe hypoglycemia, ketoacidosis, and glycemic control among children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *JAMA* 2017; 318:1358–1366.





131. Zabeen B, Craig ME, Virk SA, et al. Insulin pump therapy is associated with lower rates of retinopathy and peripheral nerve abnormality. *PLoS One* 2016;11 (4): 0153033. doi: 10.1371/journal.pone.0153033.
132. Opipari-Aarrigan L, Fredericks EM, Burkhart N, Dale L, Hodge M, Foster C. Continuous subcutaneous insulin infusion benefits quality of life in preschool-age children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:377–383.
133. Sundberg F, Barnard K, Cato A, et al. ISPAD Guidelines. Managing diabetes in preschool children. *Pediatr Diabetes* 2017; 18:499–517.
134. O’Connell MA, Donath S, O’Neal DN, et al. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52:1250–1257.
135. Wood MA, Shulman DI, Forlenza GP, et al. In-clinic evaluation of the MiniMed 670G system “suspend before low” feature in children with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20:731–737.
136. Beato-Víborá PI, Quirós-López C, Lázaro-Martín L, et al. Impact of sensor-augmented pump therapy with predictive low-glucose suspend function on glycemic control and patient satisfaction in adults and children with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20:738–743.
137. Jasinski CF, Rodriguez-Monguio R, Tonyushkina K, Allen H. Healthcare cost of type 1 diabetes mellitus in new-onset children in a hospital compared to an outpatient setting; *BMC Pediatrics* 2013; 13: 55.
138. Tiberg I, Carlsson K, Carlsson A, Halström I. Metabolic control, healthcare satisfaction and costs 1 month after diagnosis of type 1 diabetes: a randomised



- controlled trial of hospital-based care vs. hospital-based home care. *Pediatr Diabetes* 2012; 13:605.
139. Van den Berg B, Brouwer W, Koopmanschap M. Economic evaluation of informal care: an overview of methods and applications. *Eur J Health Econ* 2004; 5:36 -45.
140. Ying AK, Lairson DR, Giardino AP, Bondy ML, Zaheer I, et al. Predictors of direct costs of diabetes care in pediatric patients with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2011;12: 177–82.
141. López-Bastida J, López-Siguero JP, Oliva-Moreno J, Pérez-Nieves M, Villoro R, Dilla T, et al. Social economic costs of type 1 diabetes mellitus in pediatric patients in Spain: CHRYSTAL observational study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017; 127: 59-69.
142. Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care.* 2014; 37(1):9–16.
143. Lawrence JM, Yi-Frazier JP, Black MH, Anderson A, Hood K, Imperatore G, et al. Demographic and clinical correlates of diabetes-related quality of life among youth with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2012;161(2): 201–207.
144. Altamirano-Bustamante N, Islas-Ortega L, Robles-Valdés C, Garduño-Espinosa J, Morales-Cisneros G, Valderrama A, et al. Economic family burden of metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008; 21:1163-1168.



145. Lee JM, Sundaram V, Sanders L, Chamberlain L, Wise P. Health Care Utilization and Costs of Publicly-Insured Children with Diabetes in California. *J Pediatr* 2015;167 (2):449–54.
146. Delamater AM, de Wit M, McDarby V, Malik J, Acerini CL; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. Psychological care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014; 15 (20): 232-244.
147. Danne T, Bangstad H-J, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Mungaie L, Saboo B, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014; 15 (20):115-34.
148. Johnson SR, Cooper MN, Jones TW, Davis EA. Long-term out-come of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case-control study. *Diabetologia*.2013; 56: 2392-400.
149. López Siguero, JP., Borrás M.V, García Cuartero B, Gómez Gila AL., Diabetes type 1: paediatric and adolescent care in Spain. *Horm Res Pediatr*. 2011; 76(2): 312.
150. Beléndez M, Méndez FX. Adherencia al tratamiento de la diabetes: características y variables determinantes. *Rev Psicol Salud*. 1995; 7:63-82.
151. Anarte MT, Machado A, Ruiz de Adana MS, Domínguez M, Carreira M, González Molero I, et al. Personalidad y adherencia al tratamiento con infusor subcutáneo de insulina y monitorización continua de glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. *Avances en Diabetología* 2009; 25:394-398.
152. Skinner TC, Hampson SE, Fife-Schaw C. Personality, personal model beliefs, and self-care in adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Health Psychol*. 2002; 21:61-70. 5.



153. Brickman AL, Yount SE, Blaney NT, Rothberg ST, DeNour AK. Personality traits and long-term health status: the influence of neuroticism and conscientiousness on renal deterioration in type-1 diabetes. *Psychosomatics*. 1996; 37:459-68.
154. Basic documents: forty-ninth edition (including amendments adopted up to 31 May 2019). Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
155. Hubanks, Louisa, Kuyken, Willem & World Health Organization. Division of Mental Health. (1994). Quality of life assessment: an annotated bibliography / compiled by Louisa Hubanks and Willem Kuyken. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/61629>
156. WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of life assessment (WHOQOL). Position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 1995; 41 (10): 1403-9.
157. King PS, Berg CA, Butner J, Drew LM, Foster C, Donaldson D, et al. Longitudinal trajectories of metabolic control across adolescence: associations with parental involvement, adolescents' psychosocial maturity, and health care utilization. *J Adolesc Health* 2012; 50:491-6.
158. Hoey H, Lange K, Skinner T, et al. Hvidoere Smiley Faces: International diabetes quality of life assessment tool for young children. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19:553-558.
159. Nieuwesteeg A, Pouwer F, van der Kamp R, van Bakel H , Aanstoot HJ , Hartman E. Quality of life of children with type 1 diabetes: a systematic review. *Curr Diabetes Rev*. 2012; 8:434-43.



160. Murillo M, Bel J, Pérez J, Corripio R, Carreras G, Herrero X et al. Health-related quality of life (HRQOL) and its associated factors in children with Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM). *BMC Pediatrics* 2017; 17:16-25. doi:10.1186/s12887-017-0788-x.
161. Simeoni M-C, Schmidt S, Muehlan H, Debensason D, Bullinger M. Field testing of a European quality of life instrument for children and adolescents with chronic conditions: the 37-item DISABKIDS Chronic Generic Module. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 2007; 16:881-93.
162. Baars RM, Atherton CI, Koopman HM, Bullinger M, Power M. The European DISABKIDS project: development of seven condition-specific modules to measure health related quality of life in children and adolescents. *Health Qual Life Outcomes.* 2005; 3:70.
163. Bullinger M, Schmidt S, Petersen C. Assessing quality of life of children with chronic health conditions and disabilities: a European approach. *Int J Rehabil Res.* 2002; 25 (3):197-206.
164. Riaño Galán I. Calidad de vida en enfermedades endocrinológicas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2017;8 (1):86-93.
165. Mora Gómez-Calcerrada E, Beléndez-Vázquez M, Ballester Herrera MJ, Giralt Muiña P, Contreras Acevedo MR, Mora Gómez-Calcerrada MR. Evaluation of quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes. *Av Diabetol.* 2005; 21:151-160. <http://hdl.handle.net/10045/16697>.
166. Varni J, Burwinkle T, Jacobs J, Gottschalk M, Kaufman F, Jones K. The PedsQL in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(3): 631-637.



167. Jansà M, Vidal M, Giménez M, Conget I, Galindo M, Roca D, et al. Psychometric analysis of the Spanish and Catalan versions of the Diabetes Self-Care inventory-revised version questionnaire. *Patient Prefer Adherence*. 2013; 7:997-1005.
168. Ministry of Health, Social Services and Equality [Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, MSSSI]. Hospitalization costs by main Diagnosis-Related Group;2012.<https://pestadistico.inteligenciadegestion.mscbs.es/publicosns/Comun/DefaultPublico.aspx>
169. Base de datos del Consejo General de la Asociación de Farmacéuticos Oficiales: BOT Plus web 2.0. Lista y costos de medicamentos aprobados en España; 2014. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
170. Karachaliou F, Athanasakis K, Tsentidis C, Soldatou A, Simatos G, Kyriopoulos J, et al. A cohort of children with type 1 diabetes in Greece: Predictors of direct costs of care. *Pediatr Diabetes* 2016; 18 (5). 405-412. doi: 10.1111/pedi.12408.
171. Karachaliou F, Athanasakis K, Tsentidis Ch, et al. Direct cost of diabetes care in pediatric patients with type 1 diabetes in Greece. *JDM*, 2014; 4: 209-215.
172. Gray A, Fenn P, McGuire A. The cost of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in England and Wales. *Diabet Med* 1995; 12:1068 -76.
173. Fosse-Edorh S, Fagot-Campagna A, Detournay B Bihan H, Eschwege E, Gautier A, Druet C. Impact of socio-economic position on health and quality of care in adults with diabetes in France: the Entred 2007 study. *Diabet Med*. 2015; 32(11):1438-44.



174. Bachle CC, Holl RW, Strassburger K, Molz E, Chernyak N, Beyer P, et al. Costs of paediatric diabetes care in Germany: current situation and comparison with the year 2000. *Diabet Med* 2012; 29:1327 -1334.
175. Aagren M, Luo W. Association between glycemic control and short-term healthcare costs among commercially insured diabetes patients in the United States. *J Med Econ* 2011; 14:108 -14.
176. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care* 2018; 41(5): 917-928.
177. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med*. 2008; 25:765-774.
178. Szypowska A, Schwandt A, Svensson J, Shalitin S, Cardona- Hernandez R, Forsander G, et al. Insulin pump therapy in children with type 1 diabetes: Analysis of data from the SWEET registry. *Pediatr Diabetes*. 2016;17 (23):38-45.
179. Lacámara Ormaechea N, Balseiro Campoamor M, Ruiz Serrano A, Royuela A, Martínez Badas I. Relación entre calidad de vida y control metabólico, tipos de tratamiento con insulina y monitorización de glucemia en diabetes mellitus tipo 1. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2019;10(2):60-68.
180. López-Bastida J, López-Siguero JP, Oliva-Moreno J, Vázquez LA, Aranda-Reneo I, Reviriego J, et al. Health-related quality of life in type 1 diabetes mellitus pediatric patients and their caregivers in Spain: an observational cross-sectional study. *Curr Med Res Opin*. 2019; 1-7.





181. Anderson BJ, Laffel LM, Domenger C, Danne T, Phillip M, Mazza C, et al. Factors Associated with Diabetes-Specific Health-Related Quality of Life in Youth with Type 1 Diabetes: The Global TEENs Study. *Diabetes Care*. 2017; 40(8):1002-1009.
182. Hoey H, Aanstoot HJ, Chiarelli F, Daneman D, Danne T, Dorchy H, et al. Good metabolic control is associated with better quality of life in 2,101 adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24:1923-1928.
183. Alva M, Gray A, Mihaylova B, Clarke P. The effect of diabetes complications on health-related quality of life: the importance of longitudinal data to address patient heterogeneity. *Health Econ*. 2014; 23:487–500.
184. Manuel DG, Schultz SE. Health-related quality of life and health-adjusted life expectancy of people with diabetes in Ontario, Canada, 1996–1997. *Diabetes Care*. 2004; 27:407–414.
185. Papadopoulos AA, Kontodimopoulos N, Frydas A, Ikonomakis E, Niakas D. Predictors of health-related quality of life in type II diabetic patients in Greece. *BMC Public Health*. 2007; 7:186.
186. Reviriego J, Millan MD, Millan M. Evaluation of the diabetes quality-of-life questionnaire in a Spanish population. An experience of translation and reliability. *Pharmacoeconomics*. 1996; 10:614–622.
187. Barranco RJ, Gómez-Peralta F, Abreu C, Delgado M, Palomares R, Romero F, et al. Incidence and care-related costs of severe hypoglycaemia requiring emergency treatment in Andalusia (Spain): the PAUEPAD project. *Diabet Med*. 2015; 32(11):1520-1526.





188. Ariza Jiménez A, Leiva Gea I, Martín Tejedor B, Martínez-Aedo MJ, Urda Cardona A, López Sigüero JP. Análisis de la Unidad de diabetes: casuística y marcadores de control asistencial. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2014; 15 (5):159.
189. Renard E. Insulin pump use in Europe. *Diabetes Technol Ther*. 2010; 12 (1):29-32.
190. Giralt Muiña P, Ballester Herrera MJ, Palomo Atance E, Angulo Donado JJ, Sánchez G, Santillana Ferrer L. Estudio epidemiológico de la diabetes tipo 1, en menores de 15 años en Castilla-La Mancha. *An Pediatr (Barc)* 2012; 76(2):83- 91.
191. Ng C, Lee J, Toh M, Ko Y. Cost-of-illness studies of diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 105(2):151- 163.
192. Rodríguez-Almagro J, García-Manzanares Á, Lucendo AJ, Hernández-Martínez A. Health-related quality of life in diabetes mellitus and its social, demographic and clinical determinants: A nationwide cross-sectional survey. *J Clin Nurs*. 2018; 27(21-22):4212-4223. doi: 10.1111/jocn.14624.
193. Svedbo Engström M, Leksell J, Johansson UB, Borg S, Palaszewski B, Franzén S, et al. Health-related quality of life and glycaemic control among adults with type 1 and type 2 diabetes - a nationwide cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2019;17(1):141. doi: 10.1186/s12955-019-1212-z.
194. Joensen LE, Almdal TP, Willaing I. Associations between patient characteristics, social relations, diabetes management, quality of life, glycaemic control and emotional burden in type 1 diabetes. *Primary Care Diabetes* 2016;10(1):41–50.



195. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the economic evaluation of healthcare programmes. 3rd ed. Oxford University Press; 2005.
196. López-Bastida J, Perestelo-Pérez L, Montón-Álvarez F, Serrano-Aguilar P, Alfonso-Sánchez JL. Social economic costs and health-related quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis in Spain. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009;10(4):237-43. doi: 10.1080/17482960802430781.
197. Lopez-Bastida J, Serrano-Aguilar P, Perestelo-Perez L, Oliva-Moreno J. Social-economic costs and quality of life of Alzheimer disease in the Canary Islands, Spain. *Neurology* 2006; 67:2186–91.
198. Icks A, Rosenbauer J, Haastert B, et al. Direct costs of pediatric diabetes care in Germany and their predictors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112:302–9.
199. Stern Z, Levy R. The direct cost of type 1 diabetes mellitus in Israel. *Diabet Med* 1994;11(6):528–33.
200. Krol M, Papenburg J, van Exel J. Does including informal care in economic evaluations matter? A systematic review of inclusion and impact of informal care in cost-effectiveness studies. *Pharmacoeconomics* 2015;33(2):123–35. <http://dx.doi.org/10.1007/s40273-014-0218-y>.
201. Tao BT, Taylor DG. Economics of type 1 diabetes. *Endocrin Metab Clin* 2010; 39:499–512.
202. Ministry of Health, Social Services and Equality [Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, MSSSI]. National Health System's Diabetes Strategy [Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud]; 2012.



- http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/estrategia_en_diabetes_del_sistema_nacional_de_salud_2012.pdf
203. Cameron FJ, Garvey K, Hood KK, Acerini CL, Codner E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes in adolescence. *Pediatr Diabetes* 2018; (27):250-261. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12702>
204. Laffel L, Connell A, Vangsness L, Goebel-Fabri A, Mansfield A, Anderson B. General Quality of life in youths with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(11): 3067-3073.
205. Martin-Vaquero P, Martínez-Brocca MA y García-López JM, en representación del Grupo de Trabajo de Nuevas Tecnologías de la Sociedad Española de Diabetes (SED), el Grupo de Diabetes de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) y la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Documento de posicionamiento sobre la eficiencia de las tecnologías aplicadas al manejo de la diabetes. *Av Diabetol.* 2014;30(5):131-149.
206. Tanenbaum ML, Hanes SJ, Miller KM, Naranjo D, Bensen R, Hood KK. Diabetes device use in adults with type 1 diabetes: barriers to uptake and potential intervention targets. *Diabetes Care.* 2017; 40(2):181-187.
207. Langendam M, Luijf YM, Hooft L, Devries JH, Mudde AH, Scholten RJ. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD008101.
208. Hesketh KD, Wake MA, Cameron FJ. Health-related quality of life and metabolic control in children with type 1 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care.* 2004;27(2):415-420.



209. Hilliard ME, Mann KA, Peugh JL, Hood KK. How poorer quality of life in adolescence predicts subsequent type 1 diabetes management and control. *Patient Educ Couns* 2013; 91:120–125. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pec.2012.10.014>.
210. Hood KK, Beavers DP, Yi-Frazier J, et al. Psychosocial burden and glycemic control during the first 6 years of diabetes: results from the SEARCH for Diabetes in Youth study. *J Adolesc Health* 2014; 55:498-504.
211. Miranda Velasco MJ, Domínguez Martina E, Arroyo Díez FJ, Méndez Pérez P, González de Buitrago J, Amigo J. Calidad de vida relacionada con la salud en la diabetes mellitus tipo 1. *An Pediatr (Barc)*. 2012; 77(5):329-33.
212. Vaarala O, Atkinson MA, Neu J: The “perfect storm” for type 1 diabetes - the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity. *Diabetes* 2008, 57: 2555–2562.
213. Vaarala O, Knip M, Paronen J, Hämäläinen A-M, Muona P, Väättäinen M et al. Cow milk formula feeding induces primary immunization to insulin in infants at genetic risk for type 1 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 1389–1394.
214. Vaarala O. Gut Microbiota and Type 1 Diabetes. *Rev Diabete Stud*, 2012, 9(4): 251-259.
215. Vaarala O. Human intestinal microbiota and type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 2013; 13:1–7.
216. Vehik K, Dabelea D: The changing epidemiology of type 1 diabetes: why is it going through the roof? *Diabetes Metab Res Rev* 2011, 27:3-13.
217. Weets I, Kaufman L, Van der Auwera B, Crenier L, Rooman RP, De Block C et al, and the Belgian Diabetes Registry. Seasonality in clinical onset of type 1 diabetes



- in Belgian patients above the age of 10 is restricted to HLA-DQ2/DQ8-negative males, which explains the male to female excess in incidence. *Diabetologia* 2004; 47: 614– 21.
218. Maziarz M, Hagopian W, Palmer JP, Sanjeevi CB, Kockum I, Breslow N et al. Non- HLA type 1 diabetes genes modulate disease risk together with HLA-DQ and islet autoantibodies. *Genes Immun.* 2015 Dec;16(8):541-51.
219. Hummel M, Bonifacio E, Schmid S, Walter M, Knopff A, Ziegler AG. Brief communication: early appearance of islet autoantibodies predicts childhood type 1 diabetes in offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med* 2004; 140: 882– 886.
220. Incani M, Cambuli VM, Cavalot F, Congiu T, Paderi M, Sentinelli F et al. Clinical application of best practice guidelines for the genetic diagnosis of MODY2 and MODY3. *Diabet Med* 2010; 27: 1331–1333.
221. Foulis AK, Farquharson MA, Hardman R. Aberrant expression of class II major histocompatibility complex molecules by B cells and hyperexpression of class I major histocompatibility complex molecules by insulin containing islets in type 1 (insulin- dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987, 30: 333–343.
222. Decochez K, Keymeulen B, Somers G, Dorchy H, De Leeuw IH, Mathieu C et al. Use of an islet cell antibody assay to identify type 1 diabetic patients with rapid decrease in C-peptide levels after clinical onset. Belgian diabetes registry. *Diabetes Care* 2000; 23: 1072-8.
223. Costa A, Besco's M, Velho G, Chevre J, Vidal J, Sesmilo G et al. Genetic and clinical characterization of maturity-onset diabetes of the young in Spanish families. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 380–386.



224. Varni JW, Curtis BH, Abetz LN, Lasch KE, Piau EC, Zeytoonjian AA. Content validity of the PedsQL 3.2 Diabetes Module in newly diagnosed patients with type 1 diabetes mellitus ages 8-45. *Qual Life Res.* 2013; 22:2169-81.
225. Fischer KI, Fischer FH, Barthel D, Otto C, Thyen U, Klein M, et al. Trajectories of Health-Related Quality of Life and HbA1c Values of Children and Adolescents With Diabetes Mellitus Type 1 Over 6 Months: A Longitudinal Observational Study. *Front Pediatr.* 2020;7:566. doi: 10.3389/fped.2019.00566.
226. Özyazıcıoğlu N, Avdal EÜ, Sağlam H. A determination of the quality of life of children and adolescents with type 1 diabetes and their parents. *Int J Nurs Sci.* 2017;4(2):94-98. doi: 10.1016/j.ijnss.2017.01.008.
227. Mota JF, Rezio MA, Soares RC, Pimentel GD, Coelho ASG, Cunha J. Quality of Life Is Influenced by Body Weight, Education, and Family Income in Adolescents with Chronic Diseases. *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 8485103. doi: 10.1155/2018/8485103.
228. Gray S, Cheetham T, McConachie H, Mann KD, Parr JR, Pearce MS, et al. A longitudinal, observational study examining the relationships of patient satisfaction with services and mental well-being to their clinical course in young people with Type 1 diabetes mellitus during transition from child to adult health services. *Diabet Med.* 2018. doi: 10.1111/dme.13698.
229. Iovane B, Cangelosi AM, Bonaccini I, Mastroilli C, Di Mauro D, Fainardi V, et al. Effectiveness of a tailored medical support to overcome the barriers to education, treatment and good metabolic control in children with type-1 diabetes from ethnic minorities. *Acta Biomed.* 2018; 88(4):477-482.



230. Gawlik NR, Bond MJ. The Role of Negative Affect in the Assessment of Quality of Life among Women with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J.* 2018; 42(2):130-136. doi: 10.4093/dmj.2018.42.2.130.
231. Minges KE, Whittemore R, Chao AM, Jefferson V, Murphy KM, Grey M. Clinical, Psychosocial, and Demographic Factors Are Associated with Overweight and Obesity in Early Adolescent Girls with Type 1 Diabetes. *Diabetes Educ.* 2016;42(5):538-48. doi: 10.1177/0145721716654006.
232. Braga de Souza AC, Felicio JS, Koury CC, Neto JF, Miléo KB, Santos FM, et al. Health-related quality of life in people with type 1 Diabetes Mellitus: data from the Brazilian Type 1 Diabetes Study Group. *Health Qual Life Outcomes.* 2015;13:204. doi: 10.1186/s12955-015-0396-0.
233. Shehadeh N, Battelino T, Galatzer A, Naveh T, Hadash A, de Vries L, et al. Insulin pump therapy for 1-6 year old children with type 1 diabetes. *Isr Med Assoc J.* 2004;6(5):284-6.
234. Scaramuzza AE, Iafusco D, Rabbone I, Bonfanti R, Lombardo F, Schiaffini R, et al. Use of integrated real-time continuous glucose monitoring/insulin pump system in children and adolescents with type 1 diabetes: a 3-year follow-up study. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13(2):99-103. doi: 10.1089/dia.2010.0119.
235. Nuboer R, Borsboom GJ, Zoethout JA, Koot HM, Bruining J. Effects of insulin pump vs. injection treatment on quality of life and impact of disease in children with type 1 diabetes mellitus in a randomized, prospective comparison. *Pediatr Diabetes.* 2008;9(4):291-6.



236. Ly TT, Brnabic AJ, Eggleston A, Kolivos A, McBride ME, Schrover R, et al. A cost-effectiveness analysis of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension versus standard pump therapy for hypoglycemic unaware patients with type 1 diabetes. *Value Health*. 2014;17(5):561-9. doi: 10.1016/j.jval.2014.05.008.
237. Litton J, Rice A, Friedman N, Oden J, Lee MM, Freemark M. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2002;141(4):490-5.
238. Grant P, Dworakowska D, DeZoysa N, Barnes D. The impact of anxiety and depression on patients within a large type 1 diabetes insulin pump population. An observational study. *Diabetes Metab*. 2013;39(5):439-44. doi: 10.1016/j.diabet.2013.06.003.
239. Roze S, Saunders R, Brandt AS, de Portu S, Papo NL, Jendle J. Health-economic analysis of real-time continuous glucose monitoring in people with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2015;32(5):618-26. doi: 10.1111/dme.12661.
240. Hunger-Dathe W, Braun A, Müller UA, Schiel R, Femerling M, Risse A. Insulin pump therapy in patients with Type 1 diabetes mellitus: results of the Nationwide Quality Circle in Germany (ASD) 1999-2000. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003;111(7):428-34.
241. Alsaleh FM, Smith FJ, Taylor KM. Experiences of children/young people and their parents, using insulin pump therapy for the management of type 1 diabetes: qualitative review. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37(2):140-7. doi: 10.1111/j.1365-2710.2011.01283. x.



242. McMahon SK, Airey FL, Marangou DA, McElwee KJ, Carne CL, Clarey AJ, et al. Insulin pump therapy in children and adolescents: improvements in key parameters of diabetes management including quality of life. *Diabet Med.* 2005;22(1):92-6.
243. Lichtenberger-Geslin L, Boudailliez B, Braun K, Bach V, Mercier A, Bony-Trifunovic H. Does insulin pump therapy improve quality of life and satisfaction in children and adolescents with type 1 diabetes? *Arch Pediatr.* 2013;20(3):248-56. doi: 10.1016/j.arcped.2012.12.011.
244. Cummins E, Royle P, Snaith A, Greene A, Robertson L, McIntyre L, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010;14(11): 1-181. doi: 10.3310/hta14110.
245. Bidonde J, Fagerlund BC, Frønsdal KB, Lund UH, Robberstad B. FreeStyle Libre Flash Glucose Self-Monitoring System: A Single-Technology Assessment. Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2017. Report from the Norwegian Institute of Public Health No. 2017-07. NIPH Systematic Reviews.
246. Alvarado-Martel D, Velasco R, Sánchez-Hernández RM, Carrillo A, Nóvoa FJ, Wägner AM. Quality of life and type 1 diabetes: a study assessing patients' perceptions and self-management needs. *Patient Prefer Adherence.* 2015;9:1315-23. doi: 10.2147/PPA.S87310.



247. Rubin RR, Peyrot M. Treatment satisfaction and quality of life for an integrated continuous glucose monitoring/insulin pump system compared to self-monitoring plus an insulin pump. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(6):1402-10.
248. Predieri B, Bruzzi P, Bigi E, Boncompagni A, Bocchi F, Cenciarelli V, et al. Health-Related Quality of Life and Metabolic Control in Immigrant and Italian Children and Adolescents with Type 1 Diabetes and in their Parents. *Pediatric Diabetes*, 2020. <https://doi.org/10.1111/pedi.13042>.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

8.TABLAS:

8.Tablas:

Tabla 1: Características de la población estudiada:

	<u>Características de la población (DE)</u>
	n=178
Edad media al diagnóstico (años)	6,1 (3,2)
Sexo masculino (%)	51,1
Evolución de la enfermedad (años)	4,7 (2,8)
Edad actual (años)	10,6 (2,5-16)
2-4 años (%)	7,9
5-7 años (%)	10,1
8 -12 años (%)	51,1
13-16 años (%)	30,9
HbA_{1c} >7,5 (%)	25
Pubertad iniciada (%)	40
HbA_{1c} media (%)	7,1 (0,87)
Eventos hipoglucemias graves	5,5%



Cetoacidosis	1%
Complicaciones renales	1,1%
Infusor subcutáneo de insulina (ISCI)	12,9 %
<u>Monitorización de glucosa</u>	
Capilar (únicamente)	83,2%
Sistema Flash	9,5%
MCG-TR	7,3 %

DE: desviación estándar. HbA1c: hemoglobina glicosilada. MCG-TR: monitorización continua de glucosa en tiempo real.

Tabla 2: Coste medio por paciente/año en 2018

Coste medio por paciente/año (€ 2018)		
Costes por categoría	Media (DE)	% total
Insulina	2.212,9 (1.201,7)	46,9
Medicación: otros fármacos	36,4 (20,7)	0,8
Material	1.518,0(1.621,2)	32,2
Pruebas diagnósticas	186,4(119,8)	3,9
Consulta hospitalaria	441,1(235,9)	9,3
Consulta extrahospitalaria	54,6 (90,6)	1,2
Hospitalización	195,7 (75,8)	4,1
Visita a Urgencias	75,3(151,3)	1,6
Coste total	4.720,4(2.043,1)	100%

DE: desviación estándar.

Tabla 3: Coste medio por paciente/año en 2018 clasificados según la HbA_{1c}.

	Coste medio por paciente/año		
	(€ 2018)		
	Nivel de HbA _{1c}		
	<u>HbA_{1c} <7,5 (DE)</u>	<u>HbA_{1c} ≥7,5 (DE)</u>	p valor
	n=130	n=46	
Insulina	2.217,3 (1.185,5)	2.210,4 (1.290,8)	0,9
Medicación	36,6 (21,1)	34,5 (18,8)	0,3
Material	1.569,1 (1.667,64)	1.395,4 (1.522, 7)	0,4
Pruebas diagnósticas	132,5 (31,2)	126,5 (66,8)	0,8
Consultas hospitalarias	429,2 (243,8)	470,8 (214,8)	0,3
Consultas extrahospitalarias	46,1 (84)	80,2 (104,0)	0,06
Hospitalización	169,2 (715,1)	281, 6 (911,2)	0,5
Urgencias	67,9 (151,7)	100,5 (151,7)	0,2
<u>Coste total</u>	4.667,9 (2.003,9)	4.699,9 (2.206,3)	0,8

Tabla 4: Comparativa uso de ICSI.

	<u>ICSI (DE)</u> n=23	<u>NO ICSI (DE)</u> n=155	<u>p valor</u>
Edad media al diagnóstico (años)	5,4 (3,2)	6,2 (3,2)	0,3
Edad actual (años)	10 (3-14)	10,7 (2,5-16)	0,3
Evolución de la enfermedad (años)	4,7 (2,2)	4,6 (2,9)	0,8
HbA_{1c} media (%)	6,9	7,08	0,4
HbA_{1c} >7,5% (%)	21,7	26,5	0,6
Hipoglucemias graves (%)	4,3	5,8	0,7
Cetoacidosis (%)	8,7	1,3	0,01
Complicaciones crónicas (%)	0	1,3	0,1

DE: desviación estándar; ICSI: infusión continua subcutánea de insulina.

Tabla 5: Comparativa coste medio por paciente/año en 2018 en función de ICSI.

	<u>Comparativa del coste en función de ICSI (€2018)</u>		
	<u>ICSI (DE)</u> <u>n=23</u>	<u>NO ICSI (DE)</u> <u>n=155</u>	<u>p valor</u>
Insulina	1.321,2 (1.189,0)	2.345,1 (1.149,4)	<0,001
Medicación	43,2 (28,8)	35,4 (19,2)	0,2
Material	5.378,9 (1.376,9)	945,1 (440,1)	<0,001
Pruebas diagnósticas	138,0 (3,3)	129,5 (44,2)	0,5
Consultas hospitalarias	803,7 (344,6)	387,3 (156,3)	<0,001
Consultas extrahospitalarias	20,8 (64,7)	59,7 (92,9)	0,05
Hospitalización	n=3 413,2 (1.090,8)	n=8 163,5 (703,1)	0,3
Urgencias	69,7 (169,5)	76,2 (148,9)	0,8
Coste total	8.188,7 (1.872,4)	4.141,8 (1.442,8)	<0,001

DE: desviación estándar, ICSI: infusión continua subcutánea de insulina.

Tabla 6: Resultados de las escalas SCI-R y PEDSQL total y por apartados.

<u>ESCALAS:</u>	<u>Puntuación</u>
TOTAL SCI-R	4,21
<u>Apartados SCI-R:</u>	
Dieta	4,15
Monitorización de glucemia	4,64
Administración de insulina	4,7
Ejercicio	4,13
Hipoglucemia	4,71
Rutina	2,93
TOTAL PEDSQL	72,29
<u>Apartados PEDSQL:</u>	
Síntomas de DM	68,73
Barreras o limitaciones al tratamiento	77,4
Adherencia al tratamiento	71,9
Preocupaciones relacionadas con la enfermedad	64,34
Comunicación con el personal sanitario	79,08

Tabla 7: Resultados del modelo de regresión con la selección de variables (método stepwise) para SCI-R por grupos y por total.

	Coef (DE)	p valor
DIETA		
HbA1c	-0.13 (0.05)	0.02
Edad Actual	-0.05 (0.01)	<0.01
Complicaciones Renales	-1.07 (0.41)	0.03
MONITARIZACIÓN GLUCOSA		
Edad Actual	-0.02 (0.01)	<0.01
ADMINISTRACION INSULINA		
Edad Actual	-0.02 (0.008)	<0.01
EJERCICIO		
HbA1c	-0.18 (0.08)	0.01
Complicaciones Renales	0.87 (0.14)	0.10
HIPOGLUCEMIA		
HbA1c	-0.04 (0.04)	0.20
RUTINA		
Edad Actual	-0.01 (0.01)	0.30



Infusor subcutáneo de insulina (ISCI)	0.50 (0.13)	<0.01
Complicaciones Renales	-0.54 (0.37)	0.17
<u>SCI-R Total</u>		
HbA _{1c}	-0.07 (0.03)	0.02
Edad Actual	-0.02 (0.007)	<0.01
Infusor subcutáneo de insulina (ISCI)	0.14 (0.07)	0.07
Complicaciones Renales	-0.39 (0.21)	0.06

Coef: coeficiente (DE: desviación estándar). HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada.

Tabla 8: Resultados del modelo de regresión con la selección de variables (método stepwise) para PEDSQL por grupos y por total.

	Coef (DE)	p valor
Resumen Primera Parte		
Síntomas de la Diabetes		
N. hipoglucemia grave	-10.47 (6.83)	0.12
Sistema Flash vs Capilar	-2.265 (2.98)	0.44
MCG-TR vs Capilar	7.709 (4.28)	0.07
Resumen Segunda Parte		
Barreras o limitaciones en el tratamiento		
N. hipoglucemia grave	-10.36 (7.53)	0.05
Complicaciones Renales	17.75 (9.19)	0.17
Resumen Tercera Parte		
Adherencia al tratamiento		
Edad Actual	0.64 (0.21)	0.01
Complicaciones Renales	8.80 (6.04)	0.14
Sistema Flash vs Capilar	-2.19 (2.14)	0.81
MCG-TR vs Capilar	8.65 (3.18)	<0.01

Resumen Cuarta Parte		
Preocupaciones relacionadas con la DM		
N. hipoglucemia grave	-22.85 (11.07)	0.04
Sistema Flash vs Capilar	-3.52 (4.83)	0.46
MCG-TR vs Capilar	15.02 (6.94)	0.03
Resumen Quinta Parte		
Comunicación con el personal sanitario		
HbA1c	-3.101 (2.13)	0.14
<u>Total PEDSQL</u>		
HbA1c	-1.28 (0.88)	0.14
N. hipoglucemia grave	-11.60 (5.14)	0.02
Complicaciones Renales	14.26 (6.22)	0.02
Sistema Flash vs Capilar	-1.95 (2.23)	0.38
MCG-TR vs Capilar	6.52 (3.20)	0.04

Coef: coeficiente (DE: desviación estándar). HbA1c: hemoglobina glicosilada.

MCG-TR: monitorización continua de glucosa en tiempo real. Sistema Flash: monitorización de glucosa tipo intermitente.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

9. ANEXOS:



9. Anexos:

Anexo 1: Consentimiento Informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO – INFORMACIÓN AL PACIENTE

Antes de firmar este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y haga las preguntas que considere oportunas.

Naturaleza:

Se está realizando un estudio, titulado **COSTES SANITARIOS DIRECTOS EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN LA EDAD PEDIÁTRICA**. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Málaga Nordeste.

Se van a incluir en el estudio un grupo de pacientes con diabetes mellitus menores de 14 años y otro grupo de pacientes menores de 14 años, sin enfermedad crónica. Se recogerá, a lo largo de un año toda la **información sobre los costes** (directos) de todos los contactos que los pacientes tengan con el sistema sanitario (Consultas del Hospital, Urgencias Hospitalarias, Enfermería Hospitalaria, Farmacia, Pruebas Complementarias, Pediatra de Atención Primaria, Enfermera de Atención Primaria...). Es un estudio observacional. Esto quiere decir que **se limitará a recoger los datos de los costes de la atención sanitaria que reciban los pacientes**. Es decir, se harán las mismas exploraciones físicas y exámenes de laboratorio y recibirán los mismos tratamientos que si no fuesen incluidos en el estudio. Únicamente recogeremos la información de la atención que reciban.

Importancia:

La diabetes mellitus tipo 1 **es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la edad pediátrica** y en las últimas décadas se han producido importantes cambios en su tratamiento.



Esto ha supuesto el empleo de nuevas insulinas y nuevas tecnologías (infusoras de insulina) con el objetivo de alcanzar un mejor control metabólico de este proceso.

A pesar de esto **existen muy pocos datos sobre los costes de la diabetes mellitus durante la edad pediátrica**. En la actual coyuntura es muy importante conocer con datos fiables el coste que supone el tratamiento de esta enfermedad y cómo se relaciona este con el grado de control metabólico.

Implicaciones para el paciente:

La participación de su hijo es **totalmente voluntaria** y podrá retirarlo del estudio cuando lo crea oportuno.

El paciente **puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste**, sin dar explicaciones y sin que esto tenga repercusiones en sus cuidados médicos.

Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.

La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Riesgos de la investigación para el paciente:

En ningún caso se realizarán pruebas complementarias ni se recomendarán tratamientos en el contexto del estudio. El estudio es de tipo observacional y se limita a la recogida de datos de los costes sanitarios que conlleva la atención del paciente.

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con el Investigador principal: Dr. Juan Pedro López Siguero en el correo electrónico costesdiabetes@gmail.com

CONSENTIMIENTO INFORMADO – CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE



**COSTES SANITARIOS DIRECTOS E INDIRECTOS EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN
LA EDAD PEDIÁTRICA**

Yo (Nombre y Apellidos del padre/madre o tutor):

.....

Yo (Nombre y Apellidos del niño si es mayor de 12 años):

.....

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente)
- He podido hacer preguntas sobre el estudio **COSTES SANITARIOS DIRECTOS EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN LA EDAD PEDIÁTRICA**
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- He hablado con el profesional sanitario informador: (nombre del investigador)
.....
- Comprendo que mi participación o la de mi hijo/hija es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.
- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- Se me ha informado de que la información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto afecte a mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el *proyecto titulado* **COSTES SANITARIOS DIRECTOS EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN LA EDAD PEDIÁTRICA**

Firma del padre/madre/tutor y el

Firma del profesional sanitario informador

Paciente si es mayor de 12 años

Nombre y apellidos:.....

Nombre y apellidos:

Fecha:

Fecha:

CONSENTIMIENTO INFORMADO – INFORMACIÓN AL PACIENTE

Antes de firmar este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y haga las preguntas que considere oportunas.

Naturaleza:

Se está realizando un estudio, titulado **CALIDAD DE VIDA Y ADHERENCIA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN LA EDAD PEDIÁTRICA**. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Málaga Nordeste.



Se van a incluir en el estudio un grupo de pacientes con diabetes mellitus menores de 16 años. Se recogerá, a lo largo de un año toda la **información sobre la calidad de vida y adherencia**. Es un estudio observacional. Esto quiere decir que **se limitará a recoger los datos de la calidad de vida y adherencia**. Es decir, se harán las mismas exploraciones físicas y exámenes de laboratorio y recibirán los mismos tratamientos que si no fuesen incluidos en el estudio. Únicamente recogeremos la información de la atención que reciban.

Importancia:

La diabetes mellitus tipo 1 **es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la edad pediátrica** y en las últimas décadas se han producido importantes cambios en su tratamiento. Esto ha supuesto el empleo de nuevas insulinas y nuevas tecnologías (infusores de insulina) con el objetivo de alcanzar un mejor control metabólico de este proceso.

A pesar de esto **existen muy pocos datos sobre la calidad de vida de los pacientes afectados de diabetes mellitus durante la edad pediátrica**. En la actual coyuntura es muy importante conocer cómo se relaciona la calidad de vida con el grado de control metabólico.

Implicaciones para el paciente:

La participación de su hijo es **totalmente voluntaria** y podrá retirarlo del estudio cuando lo crea oportuno. El paciente **puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste**, sin dar explicaciones y sin que esto tenga repercusiones en sus cuidados médicos. **Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales** y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99. La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Riesgos de la investigación para el paciente:

En ningún caso se realizarán pruebas complementarias ni se recomendarán tratamientos en el contexto del estudio. El estudio es de tipo observacional y se limita a la recogida de **datos de las encuestas correspondientes**.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con el Investigador principal: Dr.

Juan Pedro López Sigüero en el correo electrónico costesdiabetes@gmail.com

CONSENTIMIENTO INFORMADO – CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE

CALIDAD DE VIDA Y ADHERENCIA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Yo (Nombre y Apellidos del padre/madre o tutor):

.....

***Se ruega aporten número de teléfono e email que únicamente se utilizará para completar la encuesta si fuera preciso

TELÉFONO

EMAIL

Yo (Nombre y Apellidos del niño si es mayor de 12 años):

.....

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente)
- He podido hacer preguntas sobre el estudio **CALIDAD DE VIDA Y ADHERENCIA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN LA EDAD PEDIÁTRICA**
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- He hablado con el profesional sanitario informador: (nombre del investigador)

.....



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

- Comprendo que mi participación o la de mi hijo/hija es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.
- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- Se me ha informado de que la información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto afecte a mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el *proyecto titulado* **CALIDAD DE VIDA Y ADHERENCIA TERAPEÚTICA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN LA EDAD PEDIÁTRICA,**

Firma del padre/madre/tutor y el

Firma del profesional sanitario informador

Paciente si es mayor de 12 años

Nombre y apellidos:

Nombre y apellidos:

Fecha:

Fecha:



Anexo 2: Cuestionario de costes

¿Cuál es el nombre de su hijo/a?

¿Cuál es la fecha de nacimiento?

EN EL HOSPITAL.....

¿Cuántas veces has venido al ENDOCRINO (privado o público) en el último AÑO? _____

¿Cuántas veces has venido al OFTALMÓLOGO (privado o público) en el último AÑO? _____

¿Cuántas veces has venido al OTRAS ESPECIALIDADES (privado o público) en el último AÑO? ____

¿Cuántas veces has venido a ENFERMERÍA DEL HOSPITAL en el último AÑO? _____

¿Cuántas veces has venido a SALUD MENTAL DEL HOSPITAL en el último AÑO? _____

¿Cuántas veces has venido a TRABAJO SOCIAL DEL HOSPITAL en el último AÑO? _____

¿Cuántas veces has acudido a **URGENCIAS DEL HOSPITAL por HIPOGLUCEMIA** en el último año? ____

¿Cuántas veces has acudido a **URGENCIAS DEL HOSPITAL por CETOACIDOSIS** en el último año?

¿Cuántas veces has acudido a **URGENCIAS DEL HOSPITAL por MAL CONTROL** en el último año?



¿Cuántas veces has acudido a **URGENCIAS DEL HOSPITAL por OTRO MOTIVO** en el último año?

¿Cuántas veces ha **INGRESADO** en el **HOSPITAL EN PLANTA** en el último año? ____: ¿Por qué
causa? ____¿Cuántos días? _____

¿Cuántas veces ha **INGRESADO** en el **HOSPITAL EN UCIP** en el último año? ____: ¿Por qué causa?
____¿Cuántos días? _____

EN EL CENTRO DE SALUD.....

¿Cuántas veces ha ido a su PEDIATRA DEL CENTRO DE SALUD por temas **ACHACABLES A
DIABETES** en el último AÑO? _____

¿Cuántas veces ha ido a OTRAS ESPECIALIDADES del CENTRO DE SALUD **POR LA DIABETES** en el
último AÑO? _____

¿Cuántas veces has venido a ENFERMERÍA del CENTRO **DE SALUD POR LA DIABETES** en el
último AÑO? _____

¿Cuántas veces has venido a SALUD MENTAL del CENTRO **DE SALUD POR LA DIABETES** en el
último AÑO? _____

¿Cuántas veces has venido a TRABAJO SOCIAL del CENTRO **DE SALUD POR LA DIABETES** en el
último AÑO? _____

¿Cuántas veces has acudido a **URGENCIAS DEL CENTRO DE SALUD por HIPOGLUCEMIA** en el
último año? _____



¿Cuántas veces has acudido a **URGENCIAS DEL CENTRO DE SALUD por CETOACIDOSIS** en el
último año? _____

¿Cuántas veces has acudido a **URGENCIAS DEL CENTRO DE SALUD por MAL CONTROL** en el
último año? _____

¿Cuántas veces has acudido a **URGENCIAS DEL CENTRO DE SALUD por OTRO MOTIVO** en el
último año? _____

¿Tiene bomba de insulina? _____ ¿Cada cuánto se cambia los catéteres? _____

¿Usa sensor igual o más de 6 meses/año?: Si No. Consumo por mes: _____

¿Cuántas **tiras de glucemia** utiliza al DÍA aproximadamente? _____

¿Cuántas **TIRAS DE CETONA EN ORINA** ha utilizado en los últimos TRES MESES? _____

¿Cuántas **TIRAS DE CETONA EN SANGRE** ha utilizado en los últimos TRES MESES? _____

¿Cuántas unidades de **INSULINA RÁPIDA** utiliza al día aproximadamente? _____

¿Cuántas unidades de **INSULINA LENTA** utiliza al día aproximadamente? _____

¿Qué marca de **insulina LENTA** utiliza? _____



EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES TANTO HOSPITALARIAS COMO

EXTRAHOSPITALARIAS:

- Análisis de sangre general (autoanalizador):

- Hb A1c:

- Orina elemental:

- Microalbuminuria:

- Heces:

- Glucemia:

- Hormonas tiroideas:

- Otras hormonas:

- Radiología simple:

- Ecografía:

- Otra:



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Anexo 3: Cuestionario PedsQL

Nº de identificación _____
Fecha: _____

PedsQL™

Módulo sobre Diabetes

Version 3.0 – Spanish (Spain)

CUESTIONARIO PARA ADOLESCENTES (de 13 a 18 años)

INSTRUCCIONES

Los adolescentes con diabetes a veces tienen problemas específicos. Dinos si estas cosas han sido **un problema** para ti durante las **últimas 4 semanas** marcando con un círculo:

- 0 si **nunca** es un problema
- 1 si **casi nunca** es un problema
- 2 si **a veces** es un problema
- 3 si **a menudo** es un problema
- 4 si **casi siempre** es un problema

No existen respuestas correctas ni incorrectas.
Consúltanos si no entiendes alguna pregunta.



En las últimas 4 semanas, ha sido un problema para ti...

MI DIABETES (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	A veces	A menudo	Casi siempre
1. Tengo hambre	0	1	2	3	4
2. Tengo sed	0	1	2	3	4
3. Tengo que ir al baño demasiado a menudo	0	1	2	3	4
4. Tengo dolor de barriga	0	1	2	3	4
5. Tengo dolores de cabeza	0	1	2	3	4
6. Tengo una bajada de azúcar	0	1	2	3	4
7. Me siento cansado/a o fatigado/a	0	1	2	3	4
8. Tengo temblores	0	1	2	3	4
9. Tengo sudores	0	1	2	3	4
10. Tengo dificultad para dormir	0	1	2	3	4
11. Me siento irritable	0	1	2	3	4

TRATAMIENTO - I (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	A veces	A menudo	Casi siempre
1. Me duele pincharme o que me pinchen el dedo y las inyecciones de insulina	0	1	2	3	4
2. Me da vergüenza tener diabetes	0	1	2	3	4
3. Mis padres y yo discutimos sobre los cuidados que necesito para la diabetes	0	1	2	3	4
4. Me cuesta seguir mi plan de tratamiento para la diabetes	0	1	2	3	4

Tanto si haces estas cosas solo/a o con la ayuda de tus padres, responde hasta qué punto te ha sido difícil hacer las siguientes cosas en las últimas 4 semanas.

TRATAMIENTO - II (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	A veces	A menudo	Casi siempre
1. Me cuesta hacerme o que me hagan las pruebas de glucosa	0	1	2	3	4
2. Me cuesta ponerme o que me pongan las inyecciones de insulina	0	1	2	3	4
3. Me cuesta hacer ejercicio	0	1	2	3	4
4. Me cuesta controlar los hidratos de carbono (las raciones) o los sustitutos (azúcar, zumos...)	0	1	2	3	4
5. Me cuesta llevar mi carnet de diabético	0	1	2	3	4
6. Me cuesta llevar encima hidratos de carbono de absorción rápida	0	1	2	3	4
7. Me cuesta tomar tentempiés	0	1	2	3	4

PREOCUPACION (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	A veces	A menudo	Casi siempre
1. Me preocupa tener una bajada de azúcar	0	1	2	3	4
2. Me preocupa si mis tratamientos médicos funcionan o no	0	1	2	3	4
3. Me preocupan las complicaciones de la diabetes a largo plazo	0	1	2	3	4

En las últimas 4 semanas, ha sido un problema para ti...

COMUNICACION (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	A veces	A menudo	Casi siempre
1. Me cuesta explicar a los médicos y enfermeras cómo me encuentro	0	1	2	3	4
2. Me cuesta hacer preguntas a los médicos y enfermeras	0	1	2	3	4
3. Me cuesta explicar mi enfermedad a los demás	0	1	2	3	4



Anexo 4: Cuestionario SCI-R

Adherencia a la autogestión del tratamiento de la diabetes SCI-R.es

¿En qué grado ha seguido el tratamiento de su diabetes durante los últimos 1-2 meses

	Nunca	Casi nunca	Alguna veces	Casi siempre	Siempre	
	▼	▼	▼	▼	▼	
	1	2	3	4	5	
1. Mira la glucosa en sangre con el medidor	1	2	3	4	5	
2. Registra los resultados de la glucosa	1	2	3	4	5	
Si tiene diabetes tipo 1						Tengo DM 2
3. Mira la cetona si la glucosa es alta	1	2	3	4	5	
4. Toma la dosis indicada de pastillas o insulina	1	2	3	4	5	No insulina ni pastillas
5. Toma las pastillas o insulina a las horas indicadas	1	2	3	4	5	No insulina ni pastillas
6. Toma la cantidad de comida recomendada	1	2	3	4	5	
7. Toma la comida/suplemento a las horas indicadas	1	2	3	4	5	
8. Anota los alimentos que toma	1	2	3	4	5	
9. Lee las etiquetas nutricionales de los alimentos envasados	1	2	3	4	5	
10. Trata la bajada de azúcar (hipoglucemia) con la cantidad de hidratos de carbono	1	2	3	4	5	Nunca he tenido una
11. Lleva azúcar o similar para tratar una bajada de azúcar	1	2	3	4	5	
12. Acude a las visitas médicas	1	2	3	4	5	
13. Lleva carnet de diabetes	1	2	3	4	5	
14. Realiza ejercicio	1	2	3	4	5	
15. Si usa insulina: Ajusta las dosis según los valores de la glucosa, la comida y el ejercicio.	1	2	3	4	5	No uso insulina



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Puntuación:

1. **Nunca:** nunca lo hago.
2. **Raramente:** Alguna vez lo hago, pero la mayoría no.
3. **Algunas veces:** Lo hago alrededor del 50% de las veces.
4. **Casi siempre:** Habitualmente lo hago, solo olvidos ocasionales
5. **Siempre:** Siempre lo hago

Versión original: Weinger K, et al. Diabetes Care 2005; 28(6):1346-1352.

Versión en castellano : Jansà M, Vidal M, Giménez M, Conget I, Galindo M, Roca D, Colungo C, Esmatjes E, Salamero M. Psychometric analysis of the Spanish and Catalan versions of the Diabetes Self-Care inventory-revised version questionnaire. Patient Prefer Adherence. 2013 oct 2; 7:997-1005



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

10.RESUMEN



10.Resumen:

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es la segunda enfermedad crónica y el trastorno endocrino-metabólico más frecuente en la infancia. En España se estima una prevalencia de DM1 de 1,1-1,4/1.000 en la población general por debajo de los 15 años y a su vez éstos representan el 5-10% de la población con diabetes. Sin embargo, en Andalucía ésta es mayor, con una prevalencia mínima de 1,7/1.000 personas.

Desde la publicación en 1993 del “Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)” se evidenció la importancia de mantener un buen control metabólico, expresado principalmente como una menor hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), para así evitar complicaciones crónicas, mejorar la calidad de vida en pacientes jóvenes, y disminuir los costes directos de la enfermedad.

La DM1 se asocia a una importante carga económica tanto por su prevalencia como por el importante consumo de recursos asociado al manejo de la patología (alternativas de dispositivos para el tratamiento, visitas de seguimiento a diferentes profesionales sanitarios...) y a las complicaciones a corto y largo plazo que puedan presentar estos pacientes.

En los últimos años se están produciendo numerosas incorporaciones en cuanto a tecnología sanitaria que facilita el buen control de los pacientes con diabetes, como pueden ser los sistemas de infusión subcutánea de insulina (ICSI) o los diferentes dispositivos de monitorización de la glucosa intersticial. En Europa, el registro SWEET presentó un porcentaje de terapia con ICSI del 40,2% en el 2015. Los datos disponibles



en España, describen un uso de infusor subcutáneo de insulina (ICSI) en aproximadamente un 12% de los pacientes menores de 15 años con DM1, mientras que el 50% de los centros realizan monitorización continua en alguna ocasión. Sin embargo, estas cifras están muy alejadas de la situación en la que se encuentra Andalucía, donde sólo el 5.5% de los pacientes usan ICSI, según el estudio de la situación de la Diabetes Mellitus en Andalucía, en 2014.

El aumento de la prevalencia y la incorporación al mercado de nuevas insulinas y tecnologías ha incrementado el coste asociado al manejo de la enfermedad. Los estudios publicados sobre el coste de la DM1 en edad pediátrica disponibles en la literatura son muy escasos. Además, hay muchas diferencias en cuanto a la metodología empleada, criterios de inclusión, edad, horizonte temporal y entorno privado o público. En este contexto, destaca el estudio CHRYSTAL, estudio observacional multicéntrico realizado en 12 centros del territorio nacional en el que se analizó una muestra de 249 pacientes pediátricos. Los resultados estimaron un coste total anual de 27.274€ (datos obtenidos en 2014) por paciente con diabetes, incluyendo los costes directos sanitarios y no sanitarios.

El objetivo de este estudio es analizar los costes, la calidad de vida y la adherencia al tratamiento en una cohorte de pacientes andaluces menores de 16 años con DM1, y analizar la relación entre ambas. Para ello se seleccionó una muestra de 178 pacientes, procedentes de 6 centros hospitalarios de Andalucía. Se recogieron variables demográficas, variables relacionadas con el control metabólico, uso de sistemas de monitorización continua de glucosa, HbA_{1c} media, episodios de hipoglucemias graves, cetoacidosis, comorbilidades y complicaciones existentes, y se realizaron tres





cuestionarios para recoger la información referente a los costes, al grado de adherencia al tratamiento (SCI-R) y la calidad de vida (PedsQL).

Como conclusiones, el coste directo estimado asociado a la DM1 en edad pediátrica en Andalucía fue de 4700€ por paciente aproximadamente. Al analizar el uso de terapia con ICSI o MDI, no se detectó asociación entre el control metabólico y el coste de la enfermedad. Al comparar los costes asociados a la enfermedad con otros países, se obtuvieron resultados muy similares. Todos coincidieron en que se está produciendo un incremento del mismo debido a la implementación de nuevas tecnologías, destacando la terapia con ICSI.

Los resultados muestran niveles altos de adherencia y de calidad de vida en nuestros pacientes, además de un buen control metabólico (valor medio de HbA_{1c} de 7,1%, encontrándose el 25% de los pacientes por encima del valor de HbA_{1c} $\geq 7,5\%$).

Ambos son parámetros cada vez más valorados en pacientes con diabetes tanto en la infancia como en la adolescencia. Desde nuestro conocimiento, este es el primer estudio que aúna un análisis pormenorizado del coste sanitario, a la vez que analiza la adherencia al tratamiento y la calidad de vida de los pacientes, ambas dos variables cada vez más valoradas en las enfermedades crónicas, puesto que permiten mejorar el control y el manejo de la enfermedad.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

11.ABREVIATURAS



11.Abreviaturas:

ADA: American Diabetes Association

ADPSG: Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo

BOJA: Boletín Oficial Junta de Andalucía

CAD: Cetoacidosis diabética

CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud

DM1: Diabetes Mellitus tipo 1

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

DMG: Diabetes Mellitus Gestacional

GADA: anticuerpos anti decarboxilasa del ácido glutámico

GBA: Glucosa basal alterada

HbA1c: hemoglobina glicosilada

HLA: antígeno leucocitario humano (human leukocyte antigen)

IAA: anticuerpos frente a insulina

IA-2: anticuerpos anti tirosina fosfatasa

IC: intervalo de confianza

ICA: anticuerpos frente a los islotes

ICSI: Sistema de infusión continua de insulina

ISPAD: International Society Pediatric and Adolescent Diabetes

ITG: Intolerancia a la glucosa

MCG: Monitorización continua de glucosa

MCG-TR: Monitorización continua de glucosa en tiempo real



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

MDI: Régimen de múltiples inyecciones diarias

MODY: Maturity-Onset Diabetes of Youth

NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program

OMS: Organización Mundial de la Salud

SOG: Sobrecarga oral de glucosa

SNS: Sistema Nacional de Salud

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS DERIVADAS DE ESTE TRABAJO

1. Estudio de costes directos de la Diabetes Mellitus tipo 1 en pacientes entre 2 y 16 años en Andalucía. Study of direct costs of type 1 diabetes Mellitus in patients between 2 and 16 years in Andalusia”.

M. Álvarez Casaño, M.M. Alonso Montejo, I. Leiva Gea, J.M. Jiménez Hinojosa, M.A. Santos Mata, F. Macías, M.M. Romero Pérez, M. de Toro, G. Martínez, P. Munguira, G. Vivas, J.P. López Sigüero. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* (English ed.), Volume 66, Issue 8, October 2019, Pages 480-486 <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.03.010>



ORIGINAL

Estudio de costes directos de la diabetes mellitus tipo 1 en pacientes entre 2 y 16 años en Andalucía

Maria Álvarez Casaño^{a,*}, Maria del Mar Alonso Montejo^a, Isabel Leiva Gea^a, Jose Manuel Jiménez Hinojosa^a, Maria Ángeles Santos Mata^b, Francisco Macías^b, Maria del Mar Romero Pérez^c, Marta de Toro^d, Gabriela Martínez^d, Pilar Munguira^e, Gustavo Vivas^f y Juan Pedro López Sigüero^a

^a Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Materno Infantil de Málaga, Málaga, España

^b Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Materno Infantil de Jerez, Cádiz, España

^c Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España

^d Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Materno Infantil de Jaén, Jaén, España

^e Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital General San Agustín de Linces, Jaén, España

^f Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Sarranilla de Ronda, Jaén, España

Recibido el 25 de octubre de 2018; aceptado el 20 de marzo de 2019

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo 1;
Costes directos;
Estudio de costes;
Población pediátrica;
Andalucía

Resumen

Introducción: La diabetes mellitus tipo 1 es la segunda enfermedad crónica y el trastorno endocrino-metabólico más frecuente en la infancia. El objetivo de este estudio es realizar una estimación del coste directo de la diabetes mellitus tipo 1 en Andalucía, en pacientes pediátricos.

Metodología: Se trata de un estudio descriptivo, observacional multicéntrico realizado durante 6 meses consecutivos de 2017-2018, partiendo de una muestra de 220 pacientes, procedentes de 6 centros hospitalarios de Andalucía. Se recogieron variables demográficas, variables relacionadas con el control metabólico, uso de sistemas de monitorización continua de glucosa, hemoglobina glucosilada media, episodios de hipoglucemias graves o cetoacidosis, comorbilidades y complicaciones existentes, así como los costes directos sanitarios; englobando los costes de medicación, materiales, determinaciones analíticas, pruebas complementarias y los relacionados con la asistencia sanitaria tanto hospitalaria como extrahospitalaria.

Resultados: Se obtuvo una muestra de 178 pacientes. La edad media al diagnóstico fue de 6 años y los años de evolución de la enfermedad de 4,69 (0,29 DE) años. La hemoglobina glucosilada media fue de 7,06%, encontrándose el 25% por encima de 7,5%. El coste medio anual estimado

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: mariaac22@hotmail.com (M. Álvarez Casaño).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.03.010>

2530-0164/© 2019 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Álvarez Casaño M, et al. Estudio de costes directos de la diabetes mellitus tipo 1 en pacientes entre 2 y 16 años en Andalucía. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.03.010>



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

2. Estudio de Calidad de Vida y Adherencia al Tratamiento en pacientes de 2 a 16 años con Diabetes Mellitus Tipo 1 en Andalucía.

M. Álvarez Casaño, M.M. Alonso Montejo, I. Leiva Gea, J.M. Jiménez Hinojosa, M.A. Santos Mata, F. Macías, M.M. Romero Pérez, M. de Toro, G. Martínez, P. Munguira, G. Vivas, J.P. López Sigüero.

An Pediatr (Barc). Available online 12 June 2020. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.03.016>

†Model
ANPEDI-2831; No. of Pages 7

ARTICLE IN PRESS

An Pediatr (Barc). 2020;xxx(xxx):xxx-xxx

analesdepediatria

www.analesdepediatria.org



ORIGINAL

Estudio de calidad de vida y adherencia al tratamiento en pacientes de 2 a 16 años con diabetes mellitus tipo 1 en Andalucía

Maria Álvarez Casaño^{a,*}, María del Mar Alonso Montejo^a, Isabel Leiva Gea^a, José Manuel Jiménez Hinojosa^a, María Ángeles Santos Mata^b, Francisco Macías^b, María del Mar Romero Pérez^c, Marta de Toro^d, Gabriela Martínez^d, Pilar Munguira^e, Gustavo Vivas^f y Juan Pedro López Sigüero^a

^a Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Materno Infantil de Málaga, Málaga, España

^b Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Materno Infantil de Jerez, Cádiz, España

^c Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España

^d Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Materno Infantil de Jaén, Jaén, España

^e Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital General San Agustín de Linares, Jaén, España

^f Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Serranía de Ronda, Jaén, España

Recibido el 26 de septiembre de 2019; aceptado el 23 de marzo de 2020





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

3. **66 Congreso AEP 2018.** Estudio de costes directos de la diabetes mellitus tipo 1 en Andalucía. *María Álvarez Casaño, María del Mar Alonso Montejo, Juan Pedro López Sigüero.* Zaragoza Junio 2018. Comunicación oral.





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

4. **40º Congreso SEEP 2018.** Estudio de costes directos de la diabetes mellitus tipo 1 en pacientes entre 2 y 16 años en Andalucía. *María Álvarez Casaño, María del Mar Alonso Montejo, Juan Pedro López Sigüero.* Bilbao 16-18 Mayo 2018.
- Comunicación oral con opción a premio mejor comunicación.



ITXASO RICA ECHEVARRIA
Presidente del Comité Organizador

y

BEATRIZ GARCÍA CUARTERO
Presidente del Comité Científico

CERTIFICA

Que el/la Dr./Dra.: **Álvarez Casaño María**
MM. Alonso Montejo, JP. Pérez Sigüero, ,

Han presentado la Comunicación Oral titulada:

**ESTUDIO DE COSTES DIRECTOS EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN ANDALUCÍA**

ha asistido al 40 Congreso de la
Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica.
celebrado en Bilbao del 16 al 18 de Mayo de 2018.

Y para que así conste a todos los efectos, firman la presente certificación.

En Bilbao, a 18 de Mayo de 2018



ITXASO RICA ECHEVARRIA
Presidente Comité Organizador

BEATRIZ GARCÍA CUARTERO
Presidente del Comité Científico



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

TESIS DOCTORAL

María Álvarez Casaño

2020